

(12) NACH DEM VERTRÄG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
15. Januar 2004 (15.01.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 2004/004736 A1

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A61K 31/53, A61P 9/04, 17/06, 27/06, 9/12

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/006611

(22) Internationales Anmelde datum: 24. Juni 2003 (24.06.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität: 102 29 778.9 3. Juli 2002 (03.07.2002) DE

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): BAYER HEALTHCARE AG [DE/DE]; 51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder: NIEWÖHNER, Ulrich (verstorben).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): HANING, Helmut [DE/DE]; Pahlkestrasse 17, 42115 Wuppertal (DE). BISCHOFF, Erwin [DE/DE]; Pahlkestr. 73, 42115 Wuppertal (DE). NIEWÖHNER, Maria [DE/DE]; Gartenstrasse 3, 42929 Wermelskirchen (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER HEALTHCARE AG; Law and Patents, Patents and Licensing, 51368 Leverkusen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— *hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU,*

*[Fortsetzung auf der nächsten Seite]*

(54) Title: NOVEL USE OF IMIDAZOTRIAZINONES

(54) Bezeichnung: NEUE VERWENDUNG VON IMIDAZOTRIAZINONEN

(57) Abstract: The invention relates to novel uses of imidazo[1,2,4]triazinones for producing a medicament for the treatment and/or prophylaxis of coronary cardiopathy, heart failure, pulmonary hypertension, bladder complaints, prostatic hyperplasia, nitrate-induced tolerance, or diseases of the eye, such as glaucoma, for the treatment or prophylaxis of central, retinal or posterior ciliary artery occlusion, central retinal vein occlusion, optical neuropathy, such as anterior ischaemic optical neuropathy and glaucomatous optical neuropathy, in addition to macular degeneration, diabetes, in particular diabetic gastroparesis, for the treatment of dysperistalsis of the stomach and oesophagus, female infertility, premature contractions, pre-eclampsia, alopecia, psoriasis associated with renal syndrome, cystic fibrosis, cancer and for improving cognition, powers of concentration, learning skills or hypermnesia, in particular if the disorder is a symptom of dementia.

(57) Zusammenfassung: Die Anmeldung betrifft neue Verwendungen von Imidazo[1,2,4]triazinonen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von koronarer Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, pulmonalem Bluthochdruck, Blasenerkrankungen, Prostatahyperplasie, Nitrat-induzierte Toleranz, Augenerkrankungen wie Glaucom, zur Behandlung oder Prophylaxe von zentraler retinaler oder posteriorer ciliärer Arterienokklusion, zentraler retinaler Venenokklusion, optischer Neuropathie wie anteriorer ischämischer optischer Neuropathie und glaukomatöser optischer Neuropathie, sowie von makulaerer Degeneration, Diabetes, insbesondere der diabetischen Gastroparese, zur Behandlung von Störungen der Peristaltik von Magen und Speiseröhre, weiblicher Infertilität, vorzeitigen Wehen, Praeekampsie, Alopecia, Psoriasis dem renalen Syndrom, zystischer Fibrose, Krebs, zur Verbesserung der Wahrnehmung, zur Verbesserung der Konzentrationsleistung, zur Verbesserung der Lern- und/oder Gedächtnisleistung, insbesondere wenn die Störung eine Folge von Demenz ist.

WO 2004/004736 A1



IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent  
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE,  
SN, TD, TG)

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

**Veröffentlicht:**

— mit internationalem Recherchenbericht

Neue Verwendung von Imidazotriazinonen

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von bekannten Imidazotriazinonen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von koronarer Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, pulmonalem Bluthochdruck, Blasenerkrankungen, Prostatahyperplasie, Nitrat-induzierte Toleranz, Augenerkrankungen wie Glaucom, zur Behandlung oder Prophylaxe von zentraler retinaler oder posteriorer ciliarer Arterienokklusion, zentraler retinaler Venenokklusion, optischer Neuropathie wie anteriorer ischaemischer optischer Neuropathie und glaukomatoeser optischer Neuropathie, sowie von makulaerer Degeneration, Diabetes, insbesondere der diabetischen Gastroparese, zur Behandlung von Störungen der Peristaltik von Magen und Speiseröhre, weiblicher Infertilität, vorzeitigen Wehen, Praeklampsie, Alopecia, Psoriasis dem renalen Syndrom, zystischer Fibrose, Krebs, zur Verbesserung der Wahrnehmung, zur Verbesserung der Konzentrationsleistung, zur Verbesserung der Lern- und/oder Gedächtnisleistung, insbesondere wenn die Störung eine Folge von Demenz ist.

Imidazotriazinone werden in der WO-A-01/64677 beschrieben, die dort offenbarten Verbindungen eignen sich für die Behandlung der erektilen Dysfunktion.

In der Offenlegungsschrift DE-OS 2811780 sind Imidazotriazine als Bronchodilatoren mit spasmolytischer Aktivität und Hemmaktivität gegen cyclisches Adenosinmonophosphat metabolisierende Phosphodiesterasen (cAMP-PDE's, gemäß der Nomenklatur nach Beavo auch als PDE III und PDE IV bezeichnet) beschrieben. Eine Hemmwirkung gegen cyclisches Guanosinmonophosphat metabolisierende Phosphodiesterasen [cGMP-PDE's, gemäß der Nomenklatur nach Beavo und Reifsnyder (Trends in Pharmacol. Sci. 11, 150-155, 1990) auch als PDE I, PDE II und PDE V bezeichnet] ist nicht beschrieben. Weiterhin werden Imidazotriazinone in der FR-22 13 058, der CH-59 46 71, der DE-22 55 172, der DE-23 64 076 und der EP-000 9384 beschrieben, die in der 2-Position keinen substituierten Arylrest

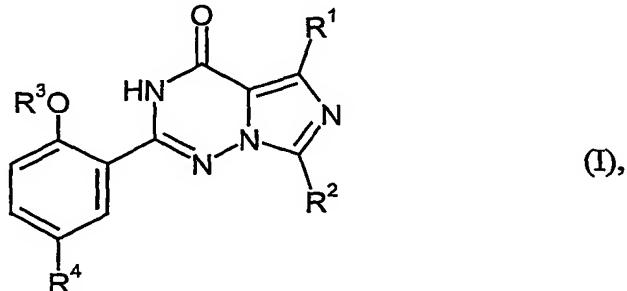
besitzen, und ebenfalls als Bronchodilatatoren mit cAMP-PDE inhibitorischer Wirkung beschrieben werden.

5 In der WO-A-99/24433 werden ebenfalls Imidazotiazinone als cGMP-metabolisierende Phosphodiesterase-Inhibitoren beschrieben, die jedoch in para-Position zur Alkoxygruppe im Phenylring zwingend eine Sulfonamidgruppe umfassen.

10 Ein Anstieg der cGMP-Konzentration kann zu heilsamen, antiaggregatorischen, antithrombotischen, antiproliferativen, antivasospastischen, vasodilatierenden, natriuretischen und diuretischen Effekten führen. Es kann die Kurz- oder Langzeitmodulation der vaskulären und kardialen Inotropie, den Herzrhythmus und die kardiale Erregungsleitung beeinflussen (J. C. Stoclet, T. Keravis, N. Komas and C. Kugnier, Exp. Opin. Invest. Drugs (1995), 4 (11), 1081-1100).

15 Die relaxierende Wirkung auf die glatte Muskulatur führt zu einer heilsamen Verbesserung der Microzirkulation in Geweben, die cGMP metabolisierende Phosphodiesterasen beinhalten.

20 Es wurde nun gefunden, dass sich die Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



in welcher

25  $R^1$  für  $(C_1-C_6)$ -Alkyl steht,

$R^2$  für  $(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl oder  $(C_1-C_{12})$ -Alkyl steht,

5       $R^3$       für  $(C_1-C_6)$ -Alkyl steht,

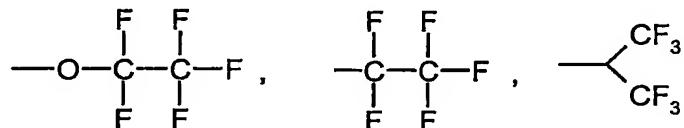
10      $R^4$       für einen Rest der Formeln

5

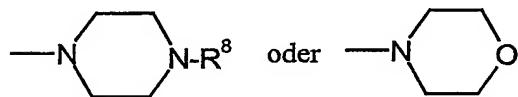
—NH—SO<sub>2</sub>—R<sup>5</sup>      oder       $\begin{array}{c} \text{SO}_2\text{-R}^6 \\ | \\ -\text{N}- \\ | \\ \text{SO}_2\text{-R}^7 \end{array}$       steht,

worin

10     R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> gleich oder verschieden sind und Vinyl oder  $(C_1-C_6)$ -Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Trifluormethyl, Halogen,  $(C_1-C_6)$ -Alkoxy oder durch Reste der Formeln



substituiert ist,



15

worin

20      $R^8$       Wasserstoff oder  $(C_1-C_4)$ -Alkyl bedeutet,

20     oder

25     R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und/oder R<sup>7</sup>  $(C_6-C_{12})$ -Aryl bedeuten, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Cyano, Carboxyl,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl oder  $(C_1-C_6)$ -Alkoxy substituiert ist

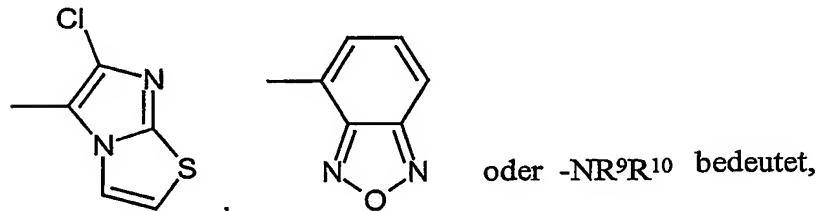
25

oder

5       $R^5$     Chinolyl oder einen 5- bis 6-gliedrigen, aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet, der gegebenenfalls, im Fall einer N-Funktion auch über diese, bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Halogen oder  $(C_1-C_6)$ -Alkyl substituiert sein kann

10     oder

10      $R^5$     einen Rest der Formeln

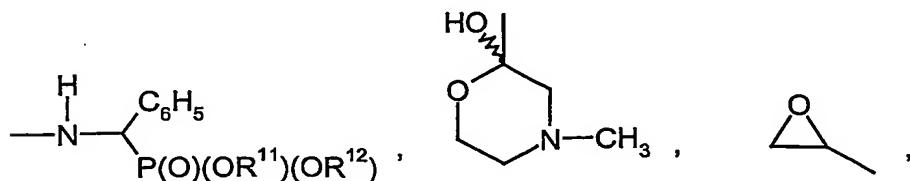


15     worin

$R^9$  und  $R^{10}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl oder Phenyl bedeuten,

20     oder

20      $R^4$     für Carboxyl oder für einen Rest der Formeln



-CO-R<sup>13</sup> oder -O-R<sup>14</sup> steht,

worin

5 R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl bedeuten,

R<sup>13</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl bedeutet,

10 R<sup>14</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Hydroxy, Phenyl oder durch einen Rest der Formel -NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup> substituiert ist,

worin

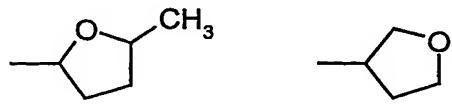
15 R<sup>15</sup> und R<sup>16</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, das seinerseits durch Phenyl substituiert sein kann, bedeuten,

oder

20 R<sup>4</sup> für einen Rest der Formel -NH-CO-NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup> steht,

worin

25 R<sup>17</sup> und R<sup>18</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder durch einen Rest der Formeln



oder -NR<sup>19</sup>R<sup>20</sup> substituiert ist,

worin

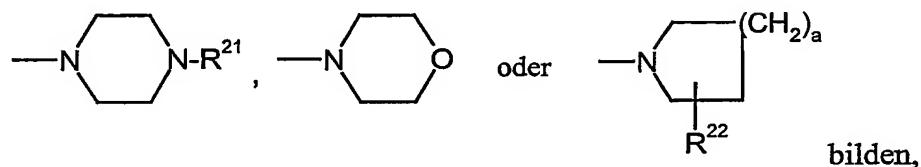
R<sup>19</sup> und R<sup>20</sup> gleich oder verschiedene sind und Wasserstoff, Phenyl  
oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl bedeuten

5

oder

R<sup>17</sup> und R<sup>18</sup> gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind,  
einen heterocyclischen Ring der Formeln

10



worin

15 R<sup>21</sup> Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl bedeutet,

a entweder 1 oder 2 bedeutet,

20 R<sup>22</sup> Hydroxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls  
durch Hydroxy substituiert ist,

oder

R<sup>17</sup> und/oder R<sup>18</sup> (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Aryl bedeuten, das gegebenenfalls durch Halo-  
gen, Trifluorethyl oder durch -SCF<sub>3</sub> substituiert ist

25

oder

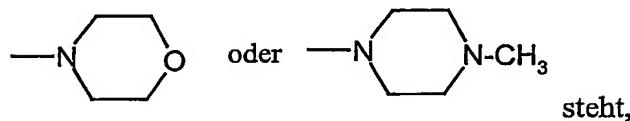
R<sup>17</sup> Wasserstoff bedeutet und

5             $R^{18}$     einen Rest der Formel  $-SO_2-R^{23}$  bedeutet,

worin

10             $R^{23}$      $(C_1-C_6)$ -Alkyl oder  $(C_6-C_{12})$ -Aryl bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist,

oder für einen Rest der Formeln



oder

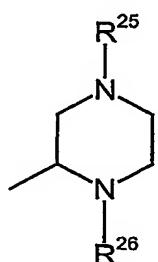
20             $R^4$     für einen Rest der Formel

15

-NH-CO-R<sup>24</sup> steht,

worin

25             $R^{24}$     einen Rest der Formel



bedeutet,

worin

25

- 8 -

R<sup>25</sup> und R<sup>26</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl bedeuten,

oder

5

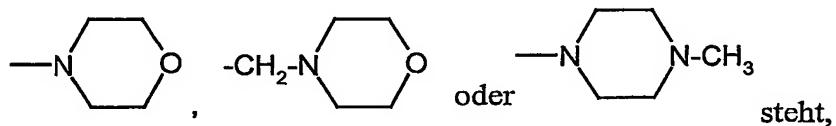
R<sup>24</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls durch (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Aryl substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy substituiert sein kann oder

10 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl gegebenenfalls durch einen Rest der Formel -(SO<sub>2</sub>)<sub>b</sub>-R<sup>27</sup> substituiert ist,

worin

15 b entweder 0 oder 1 ist und

R<sup>27</sup> für einen Rest der Formeln



20

oder

25 R<sup>4</sup> für (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-Alkyl steht, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Hydroxy, Azid, Phenyl oder durch Reste der Formeln -NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>, -O-CO-R<sup>30</sup> oder -P(O){O-[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl]}<sub>2</sub> substituiert ist,

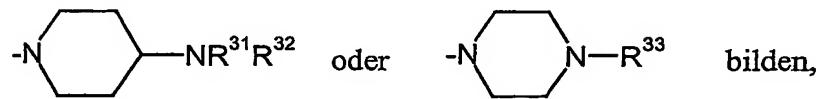
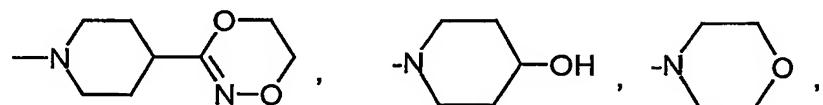
worin

- 9 -

R<sup>28</sup> und R<sup>29</sup> gleich oder verschieden sind, Wasserstoff, Phenyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy oder Phenyl substituiert ist,

5 oder

R<sup>28</sup> und R<sup>29</sup> gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring der Formeln



worin

15 R<sup>31</sup> und R<sup>32</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl bedeuten

20 R<sup>33</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Benzyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylcarbonyl, Carboxyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy substituiert ist,

und

25 R<sup>30</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl bedeutet,

oder

- 10 -

(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-Alkyl gegebenenfalls durch Triazolyl substituiert ist, das seinerseits bis zu 2-fach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Phenyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydropyranlyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl oder durch (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl substituiert sein kann, wobei letzteres gegebenenfalls durch Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy oder durch einen Rest der Formeln NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup> oder -O-CO-R<sup>36</sup> substituiert sein kann,

5

worin

10

R<sup>34</sup> und R<sup>35</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl bedeuten,

R<sup>36</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl bedeutet,

15

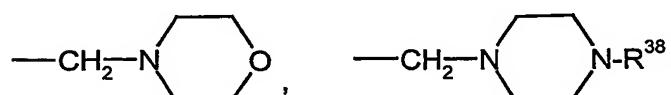
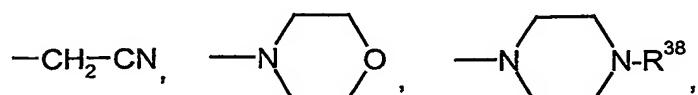
oder

R<sup>4</sup> für einen Rest der Formel -CO-R<sup>37</sup> steht,

worin

20

R<sup>37</sup> für einen Rest der Formeln



25

-(CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>-NR<sup>39</sup>R<sup>40</sup> oder -CH<sub>2</sub>-P(O)(OR<sup>41</sup>)(OR<sup>42</sup>) steht,

worin

R<sup>38</sup> Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl bedeutet,

5 c entweder 0 oder 1 bedeutet,

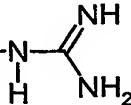
R<sup>39</sup> und R<sup>40</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

10 R<sup>41</sup> und R<sup>42</sup> gleich oder verschieden sind und (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl bedeuten,

oder

15 R<sup>4</sup> für einen 5-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, der im Falle einer N-Funktion auch über diese, gegebenenfalls insgesamt bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Trifluormethyl oder durch Phenyl substituiert ist, das seinerseits ein- oder 20 mehrfach durch Halogen oder Trifluormethyl substituiert sein kann,

und/oder gegebenenfalls durch (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl, Pyrryl oder durch (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-Alkyl substituiert ist, das seinerseits durch Cyano, Trifluormethyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy carbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Amino oder durch Phenyl oder 25 Nitro-substituiertes Phenyl substituiert sein kann,

und/oder gegebenenfalls durch -NR<sup>43</sup>R<sup>44</sup>, -NH-CO-CO-R<sup>45</sup>, -NH-CO-R<sup>46</sup>, -NH-CO-CH<sub>2</sub>-R<sup>47</sup>, -CO-R<sup>48</sup> oder  substituiert sein kann,

30 worin

R<sup>43</sup> und R<sup>44</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Benzyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder Phenyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Halogen oder Trifluormethyl substituiert ist,

5

R<sup>45</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy bedeutet,

R<sup>46</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder Phenyl bedeutet,

10 R<sup>47</sup> Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy oder einen Rest der Formel -O-CO-R<sup>49</sup> bedeutet,

worin

15 R<sup>49</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl bedeutet

R<sup>48</sup> einen Rest der Formel -CH<sub>2</sub>-CN oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy substituiert ist,

20

und deren Salze, Tautomeren, N-Oxide, Prodrugs und Hydrate sowie isomere Formen,

25 auch zur Herstellung von Arzneimitteln eignen, die zur Behandlung von und/oder Prophylaxe von koronarer Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, pulmonalem Bluthochdruck, Blasenerkrankungen, Prostatahyperplasie, Nitrat-induzierte Toleranz, Augenerkrankungen wie Glaucom, zur Behandlung oder Prophylaxe von zentraler retinaler oder posteriorer ciliarer Arterienokklusion, zentraler retinaler Venenokklusion, optischer Neuropathie wie anteriorer ischaemischer optischer Neuropathie 30 und glaukomatoeser optischer Neuropathie, sowie von makulaerer Degeneration, Diabetes, insbesondere der diabetischen Gastroparese, zur Behandlung von Stö-

5 rungen der Peristaltik von Magen und Speiseröhre, weiblicher Infertilität, vorzeitigen Wehen, Präeklampsie, Alopecia, Psoriasis dem renalen Syndrom, zystischer Fibrose, Krebs, zur Verbesserung der Wahrnehmung, zur Verbesserung der Konzentrationsleistung, zur Verbesserung der Lern- und/oder Gedächtnisleistung, insbesondere wenn die Stoerung eine Folge von Demenz ist, eingesetzt werden.

10 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können in Abhängigkeit von dem Substitutionsmuster in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere) oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren als auch deren jeweilige Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

15 Weiterhin können bestimmte Verbindungen der allgemeinen Formel (I) in tautomeren Formen vorliegen. Dies ist dem Fachmann bekannt, und derartige Verbindungen sind ebenfalls vom Umfang der Erfindung umfasst.

20 Physiologisch unbedenkliche, d. h. pharmazeutisch verträgliche Salze können Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit anorganischen oder organischen Säuren sein. Bevorzugt werden Salze mit anorganischen Säuren wie beispielsweise Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure oder Schwefelsäure, oder Salze mit organischen Carbon- oder Sulfonsäuren wie beispielsweise Essigsäure, Propionsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Weinsäure, 25 Milchsäure, Benzoesäure, oder Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Toluolsulfonsäure oder Naphthalindisulfonsäure.

30 Als pharmazeutisch verträgliche Salze können auch Salze mit üblichen Basen genannt werden, wie beispielsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- oder Magnesiumsalze) oder Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen wie beispielsweise Diethylamin, Triethyl-

amin, Ethyldiisopropylamin, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabietylamin oder Methylpiperidin.

5 Als „Hydrate“ werden erfindungsgemäß solche Formen der Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I) bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Hydratation mit Wasser eine Molekül-Verbindung (Solvat) bilden. In den Hydraten sind die Wassermoleküle nebensätzlich durch zwischenmolekulare Kräfte, insbesondere Wasserstoff-Brückenbindungen angelagert. Feste Hydrate enthalten Wasser als sogenanntes Kristall-Wasser in stöchiometrischen Verhältnissen, wobei die Wassermoleküle hinsichtlich ihres Bindungszustands nicht gleichwertig sein müssen. 10 Beispiele für Hydrate sind Sesquihydrate, Monohydrate, Dihydrate oder Trihydrate. Gleichermaßen kommen auch die Hydrate von Salzen der erfindungsgemäßen Verbindungen in Betracht.

15 Als „Prodrugs“ werden erfindungsgemäß solche Formen der Verbindungen der obigen allgemeinen Formel (I) bezeichnet, welche selbst biologisch aktiv oder inaktiv sein können, jedoch in die entsprechende biologisch aktive Form überführt werden können (beispielsweise metabolisch, solvolytisch oder auf andere Weise).

20 (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-Alkyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Iso- 25 propyl, n-Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Alkylgruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl und (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl ab. Im allgemeinen gilt, dass (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl bevorzugt ist.

30 (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl steht für einen cyclischen Alkylrest mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder Cyclooctyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Cycloalkylgruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)-Cycloalkyl ab. Bevorzugt sind Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.

5 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexaoxy. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Alkoxygruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy und (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy ab. Im allgemeinen gilt, dass (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy bevorzugt ist.

10 Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab wie z. B. Alkoxycarbonyl.

(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Aryl steht für einen aromatischen Rest mit 6 bis 12 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Phenyl und Naphthyl.

15 5- bis 6-gliedriger, aromatischer oder gesättigter Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht entweder für einen Heteroaromat, der über ein Ringkohlenstoffatom des Heteroaromatens, gegebenenfalls auch über ein Ringstickstoffatom des Heteroaromatens, verknüpft ist; beispielsweise seien genannt: Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl oder Isoxazolyl, wobei Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Furyl und Thienyl bevorzugt sind, oder für einen gesättigten Heterocyclus, der über ein Ringkohlenstoffatom oder ein Ringstickstoffatom verknüpft ist, oder für einen (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkylrest, wie oben definiert; beispielsweise seien genannt: Tetrahydrofuryl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl wobei Piperidinyl, Morpholinyl und Pyrrolidinyl bevorzugt sind.

20 Bevorzugt ist die erfindungsgemäße Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

25 30

in welcher

- 16 -

R<sup>1</sup> für (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl steht,R<sup>2</sup> für Cyclopentyl, Cycloheptyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl steht,

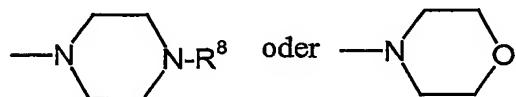
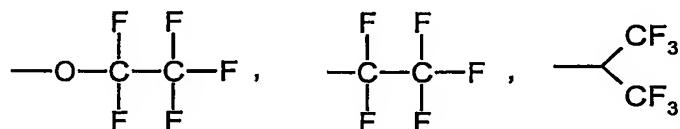
5

R<sup>3</sup> für (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl steht,R<sup>4</sup> für einen Rest der Formeln10
 
$$\text{---NH---SO}_2\text{---R}^5 \quad \text{oder} \quad \begin{array}{c} \text{---N---} \\ | \\ \text{SO}_2\text{---R}^6 \\ | \\ \text{SO}_2\text{---R}^7 \end{array} \quad \text{steht,}$$

worin

15
 

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> gleich oder verschieden sind und Vinyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Trifluormethyl, Chlor, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy oder durch Reste der Formeln



substituiert ist,

20

worin

R<sup>8</sup> Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeutet,

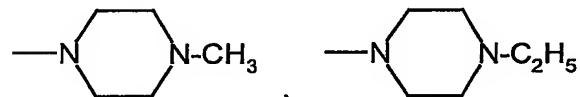
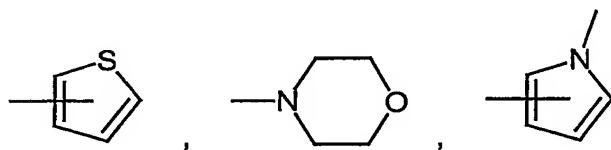
oder

25

$R^5$ ,  $R^6$  und/oder  $R^7$  Phenyl bedeuten, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Cyano, Carboxyl, ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkyl oder ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkoxy substituiert ist

5 oder

$R^5$  Chinolyl oder einen Rest der Formeln



bedeutet,

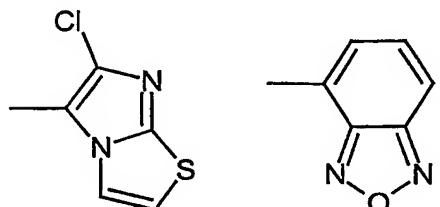
10

der gegebenenfalls bis zu 2-fach, gleich oder verschieden, durch Chlor oder ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkyl substituiert sein kann

oder

15

$R^5$  einen Rest der Formeln



oder  $-NR^9R^{10}$

bedeutet,

20

worin

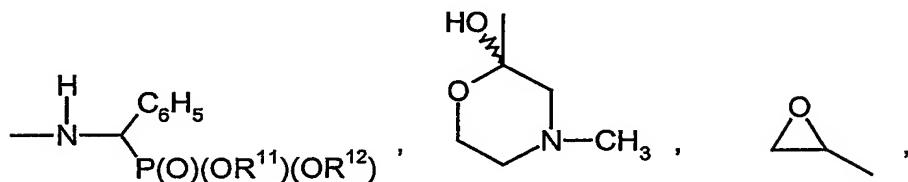
- 18 -

R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder Phenyl bedeuten,

oder

5

R<sup>4</sup> für Carboxyl oder für einen Rest der Formeln



10 -CO-R<sup>13</sup> oder -O-R<sup>14</sup> steht,

worin

15 R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl bedeuten,

R<sup>13</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl bedeutet,

20 R<sup>14</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Hydroxy, Phenyl oder durch einen Rest der Formel -NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup> substituiert ist,

worin

25 R<sup>15</sup> und R<sup>16</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, das seinerseits durch Phenyl substituiert sein kann, bedeuten,

oder

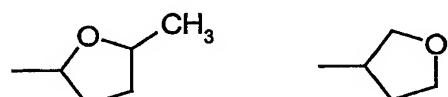
- 19 -

5  $R^4$  für einen Rest der Formel  $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$  steht,

10 worin

5

$R^{17}$  und  $R^{18}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder durch einen Rest der Formeln



10 oder  $-\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$  substituiert ist,

worin

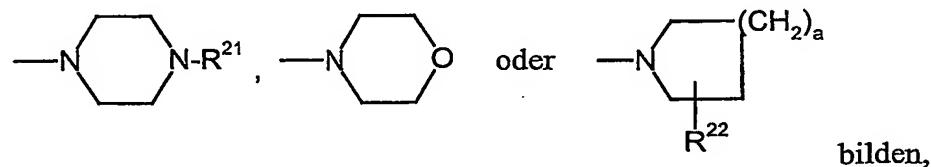
15

$R^{19}$  und  $R^{20}$  gleich oder verschiedene sind und Wasserstoff, Phenyl oder ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkyl bedeuten

oder

20  $R^{17}$  und  $R^{18}$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring der Formeln

20



worin

25

$R^{21}$  Wasserstoff oder ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkyl bedeutet,

a entweder 1 oder 2 bedeutet,

- 20 -

R<sup>22</sup> Hydroxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

oder

5

R<sup>17</sup> und/oder R<sup>18</sup> Phenyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Chlor, Trifluorethyl oder durch -SCF<sub>3</sub> substituiert ist

oder

10

R<sup>17</sup> Wasserstoff bedeutet und

R<sup>18</sup> einen Rest der Formel -SO<sub>2</sub>-R<sup>23</sup> bedeutet,

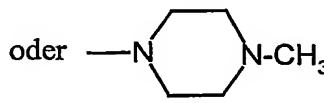
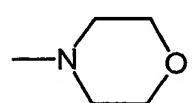
15

worin

R<sup>23</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist,

20

oder für einen Rest der Formeln



steht,

oder

25

R<sup>4</sup> für einen Rest der Formel

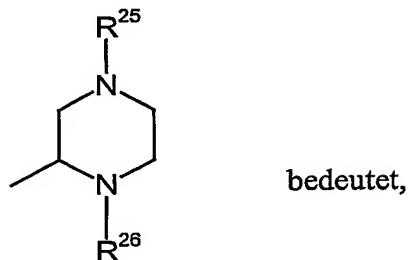
-NH-CO-R<sup>24</sup> steht,

- 21 -

worin

R<sup>24</sup> einen Rest der Formel

5



bedeutet,

worin

R<sup>25</sup> und R<sup>26</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-

10 Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy carbonyl bedeuten,

oder

15 R<sup>24</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy substituiert sein kann oder

(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl gegebenenfalls durch einen Rest der Formel -(SO<sub>2</sub>)<sub>b</sub>-R<sup>27</sup> substituiert ist,

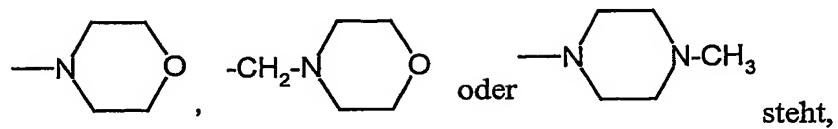
20

worin

b entweder 0 oder 1 ist und

- 22 -

$R^{27}$  für einen Rest der Formeln



5 oder

$R^4$  für ( $C_1-C_{11}$ )-Alkyl steht, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Hydroxy, Azid, Phenyl oder durch Reste der Formeln  $-NR^{28}R^{29}$ ,  $-O-CO-R^{30}$  oder  $-P(O)\{O-[(C_1-C_6)-\text{Alkyl}]\}_2$  substituiert ist,

10

worin

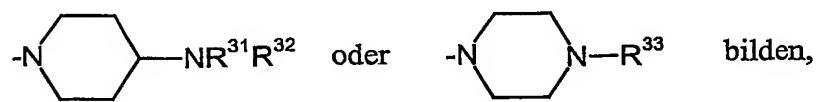
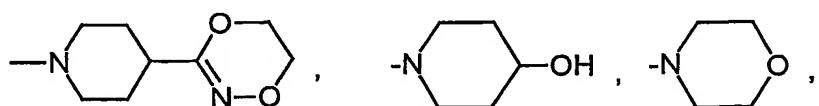
15  $R^{28}$  und  $R^{29}$  gleich oder verschieden sind, Wasserstoff, Phenyl oder ( $C_1-C_4$ )-

Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy, ( $C_1-C_4$ )-Alkoxy

oder Phenyl substituiert ist,

oder

20  $R^{28}$  und  $R^{29}$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring der Formeln



worin

25

$R^{31}$  und  $R^{32}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder  $(C_1\text{-}C_4)\text{-Alkyl}$  bedeuten

5  $R^{33}$   $(C_1\text{-}C_4)\text{-Alkyl}$ , Benzyl,  $(C_1\text{-}C_4)\text{-Alkoxycarbonyl}$ ,  $(C_1\text{-}C_4)\text{-Alkylcarbonyl}$ , Carboxyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch  $(C_1\text{-}C_4)\text{-Alkoxy}$  substituiert ist,

und

10

$R^{30}$   $(C_1\text{-}C_6)\text{-Alkyl}$  bedeutet,

oder

15  $(C_1\text{-}C_{11})\text{-Alkyl}$  gegebenenfalls durch Triazolyl substituiert ist, das seinerseits bis zu 2-fach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Phenyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydropyran,  $(C_1\text{-}C_4)\text{-Alkoxycarbonyl}$ , Aminocarbonyl oder durch  $(C_1\text{-}C_4)\text{-Alkyl}$  substituiert sein kann, wobei letzteres gegebenenfalls durch Hydroxy,  $(C_1\text{-}C_4)\text{-Alkoxy}$  oder durch einen Rest der Formeln  $NR^{34}R^{35}$  20 oder  $-\text{O-CO-}R^{36}$  substituiert sein kann,

worin

25  $R^{34}$  und  $R^{35}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder  $(C_1\text{-}C_4)\text{-Alkyl}$  bedeuten,

$R^{36}$   $(C_1\text{-}C_4)\text{-Alkyl}$  bedeutet,

oder

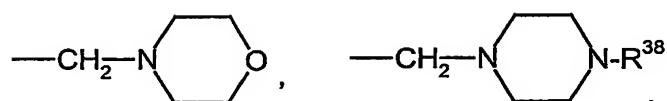
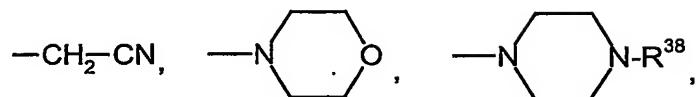
30

$R^4$  für einen Rest der Formel  $-\text{CO-}R^{37}$  steht,

worin

R<sup>37</sup> für einen Rest der Formeln

5



$-(\text{CH}_2)_c\text{-NR}^{39}\text{R}^{40}$  oder  $-\text{CH}_2\text{-P(O)(OR}^{41}\text{)(OR}^{42}\text{)}$  steht,

10

worin

R<sup>38</sup> Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl bedeutet,

c entweder 0 oder 1 bedeutet,

15

R<sup>39</sup> und R<sup>40</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

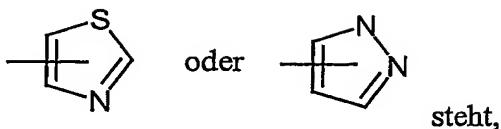
20

R<sup>41</sup> und R<sup>42</sup> gleich oder verschieden sind und (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl bedeuten,

oder

25 R<sup>4</sup> für einen Rest der Formel

- 25 -



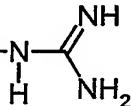
5

der, im Falle des Pyrazols, auch über die N-Funktion, gegebenenfalls insgesamt bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Chlor, Trifluormethyl oder durch Phenyl substituiert ist, das seinerseits ein- oder mehrfach durch Chlor oder Trifluormethyl substituiert sein kann,

10

und/oder gegebenenfalls durch Cyclopentyl, Cyclohexyl, Pyrryl oder durch (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-Alkyl substituiert ist, das seinerseits durch Cyano, Trifluormethyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy carbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Amino oder durch Phenyl oder Nitro-substituiertes Phenyl substituiert sein kann,

15

und/oder gegebenenfalls durch -NR<sup>43</sup>R<sup>44</sup>, -NH-CO-CO-R<sup>45</sup>, -NH-CO-R<sup>46</sup>, -NH-CO-CH<sub>2</sub>-R<sup>47</sup>, -CO-R<sup>48</sup> oder  substituiert sein kann,

worin

20

R<sup>43</sup> und R<sup>44</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Benzyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder Phenyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Halogen oder Trifluormethyl substituiert ist,

R<sup>45</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkoxy bedeutet,

R<sup>46</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl oder Phenyl bedeutet,

25

R<sup>47</sup> Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy oder einen Rest der Formel -O-CO-R<sup>49</sup> bedeutet,

worin

R<sup>49</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl bedeutet

5 R<sup>48</sup> einen Rest der Formel -CH<sub>2</sub>-CN oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Chlor, Trifluormethyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy substituiert ist,

10 und ihre N-Oxide und/oder Tautomeren sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs.

Besonders bevorzugt sind erfundungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

15 in welcher

R<sup>1</sup> für (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl steht,

R<sup>2</sup> für Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl steht,

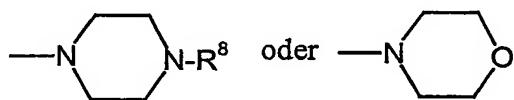
20 R<sup>3</sup> für (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl steht,

R<sup>4</sup> für einen Rest der Formeln

25  $\text{---NH---SO}_2\text{---R}^5$  oder  $\text{-N}(\text{---SO}_2\text{---R}^6)(\text{---SO}_2\text{---R}^7)$  steht,

worin

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> gleich oder verschieden sind und Vinyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Trifluormethyl, Chlor, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy oder durch Reste der Formeln



substituiert ist,

worin

R<sup>8</sup> Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeutet,

10

oder

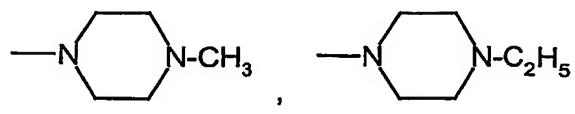
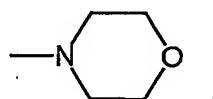
R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und/oder R<sup>7</sup> Phenyl bedeuten, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy substituiert ist

15

oder

R<sup>5</sup> einen Rest der Formeln

20



bedeutet,

der gegebenenfalls bis zu 2-fach, gleich oder verschieden, durch Chlor oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl substituiert sein kann

25

oder

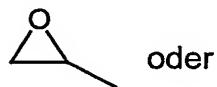
30  $R^5$  einen Rest der Formel  $-NR^9R^{10}$  bedeutet,

5 worin

$R^9$  und  $R^{10}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkyl oder Phenyl bedeuten,

10 oder

15  $R^4$  für Carboxyl oder für einen Rest der Formeln



oder

20 - $CO-R^{13}$  oder  $-O-R^{14}$  steht,

worin

25  $R^{13}$  ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkyl bedeutet,

30  $R^{14}$  ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Hydroxy oder durch einen Rest der Formel  $-NR^{15}R^{16}$  substituiert ist,

25 worin

35  $R^{15}$  und  $R^{16}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkyl, das seinerseits durch Phenyl substituiert sein kann, bedeuten,

40 oder

5             $R^4$     für einen Rest der Formel  $-NH-CO-NR^{17}R^{18}$  steht,

10            worin

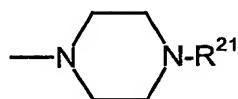
15            5

20             $R^{17}$  und  $R^{18}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder ( $C_1-C_4$ )-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

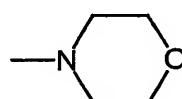
25            oder

30            10

35             $R^{17}$  und  $R^{18}$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring der Formeln



40            oder



45            bilden,

50            15

55            worin

60             $R^{21}$     Wasserstoff oder ( $C_1-C_4$ )-Alkyl bedeutet,

65            20

oder

70             $R^{17}$  und/oder  $R^{18}$  Phenyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Chlor, Trifluorethyl oder durch  $-SCF_3$  substituiert ist

75            25

oder

80             $R^{17}$     Wasserstoff bedeutet und

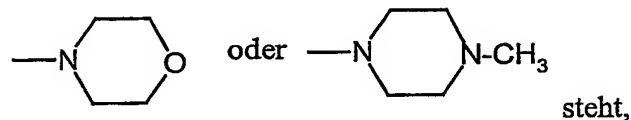
85             $R^{18}$     einen Rest der Formel  $-SO_2-R^{23}$  bedeutet,

- 30 -

worin

5       $R^{23}$     ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkyl oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist,

oder für einen Rest der Formeln



10

oder

$R^4$     für einen Rest der Formel

15

$-NH-CO-R^{24}$  steht,

worin

20       $R^{24}$     ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy oder ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkoxy substituiert sein kann oder

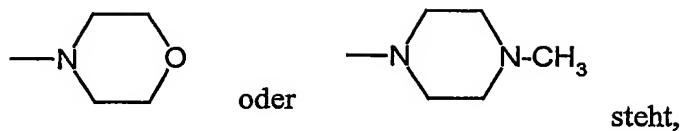
( $C_1$ - $C_4$ )-Alkyl gegebenenfalls durch einen Rest der Formel  $-(SO_2)_b-R^{27}$  substituiert ist,

25

worin

$b$  entweder 0 oder 1 ist und

$R^{27}$  für einen Rest der Formeln



5        oder

$R^4$  für ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkyl steht, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Hydroxy, Phenyl oder durch Reste der Formeln  $-NR^{28}R^{29}$  oder  $-O-CO-R^{30}$  substituiert ist,

10

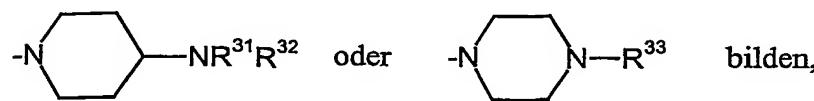
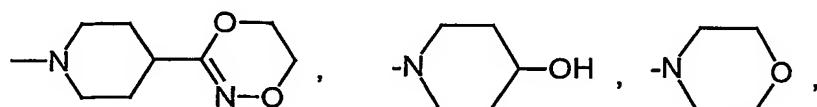
worin

15         $R^{28}$  und  $R^{29}$  gleich oder verschieden sind, Wasserstoff, Phenyl oder ( $C_1$ - $C_4$ )-

Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy, ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkoxy oder Phenyl substituiert ist,

oder

20         $R^{28}$  und  $R^{29}$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring der Formeln



worin

25

- 32 -

$R^{31}$  und  $R^{32}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder  
(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl bedeuten

5             $R^{33}$  (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Benzyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-  
Alkylcarbonyl, Carboxyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Phenyl  
bedeutet, das gegebenenfalls durch (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy substi-  
tuiert ist,

und

10             $R^{30}$  (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl bedeutet,

oder

15            (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl gegebenenfalls durch Triazolyl substituiert ist, das seinerseits  
bis zu 2-fach, gleich oder verschieden, durch (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl substituiert sein  
kann, wobei letzteres gegebenenfalls durch Hydroxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy  
substituiert sein kann,

20            worin

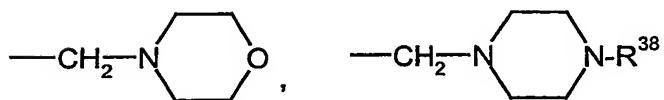
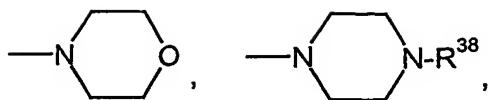
oder

25             $R^4$  für einen Rest der Formel -CO-R<sup>37</sup> steht,

worin

$R^{37}$  für einen Rest der Formeln

- 33 -



oder  $-(CH_2)_c-NR^{39}R^{40}$  steht,

5

worin

$R^{38}$  Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl bedeutet,

c entweder 0 oder 1 bedeutet,

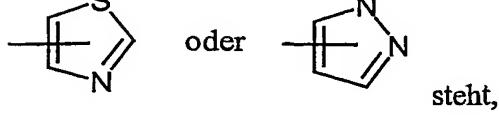
10

$R^{39}$  und  $R^{40}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

15

oder

$R^4$  für einen Rest der Formel



20

der, im Falle des Pyrazols, auch über die N-Funktion, gegebenenfalls insgesamt bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Trifluormethyl oder durch Phenyl substituiert ist, das seinerseits ein- oder mehrfach durch Chlor oder Trifluormethyl substituiert sein kann,

und/oder gegebenenfalls durch Cyclopentyl, Cyclohexyl oder durch (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl substituiert ist, das seinerseits durch (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Amino oder durch Phenyl substituiert sein kann,

5

und/oder gegebenenfalls durch -NR<sup>43</sup>R<sup>44</sup>, -NH-CO-R<sup>46</sup>, -NH-CO-CH<sub>2</sub>-R<sup>47</sup> oder -CO-R<sup>48</sup> substituiert sein kann,

worin

10

R<sup>43</sup> und R<sup>44</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Benzyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder Phenyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Halogen oder Trifluormethyl substituiert ist,

15

R<sup>46</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder Phenyl bedeutet,

R<sup>47</sup> Hydroxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy bedeutet,

20

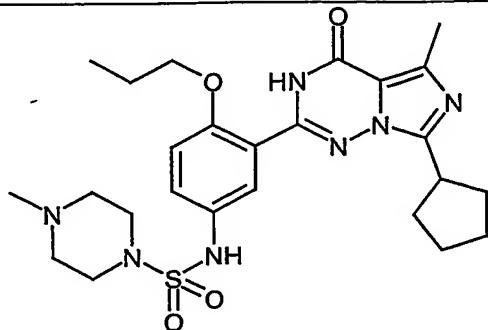
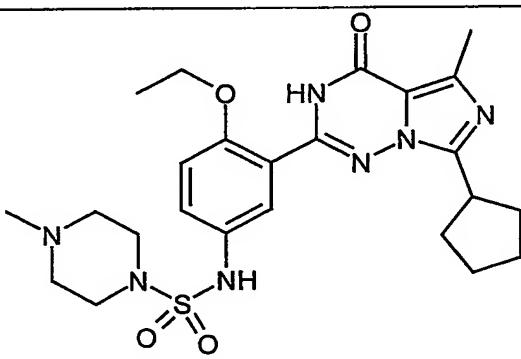
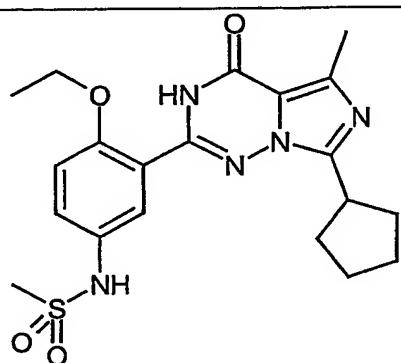
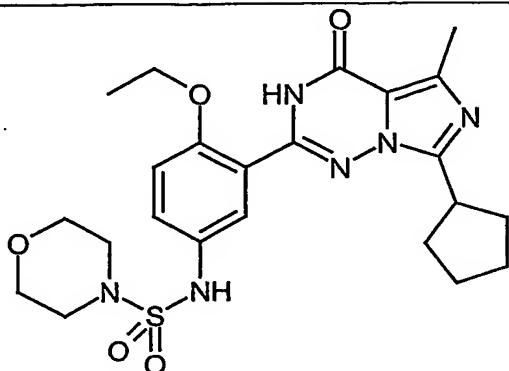
R<sup>48</sup> Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Chlor, Trifluormethyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy substituiert ist,

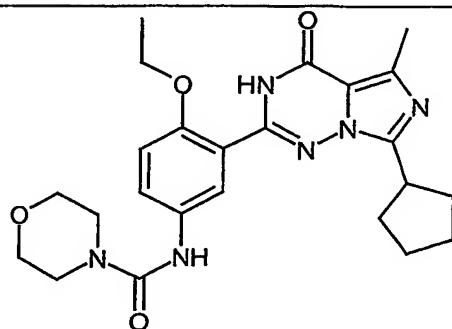
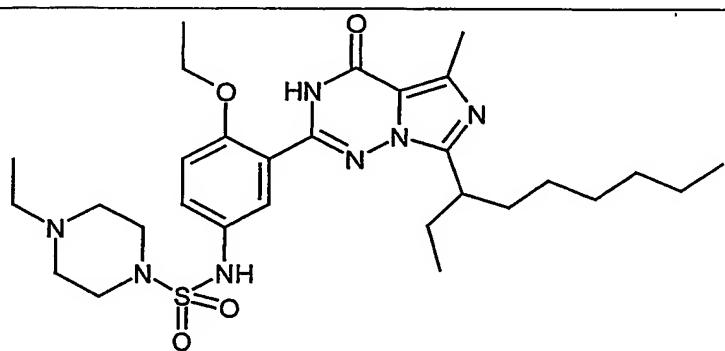
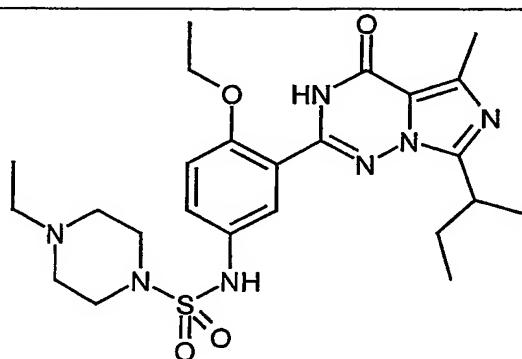
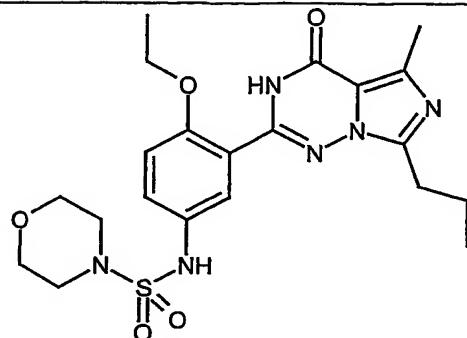
und ihre N-Oxide und/oder Tautomeren sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs.

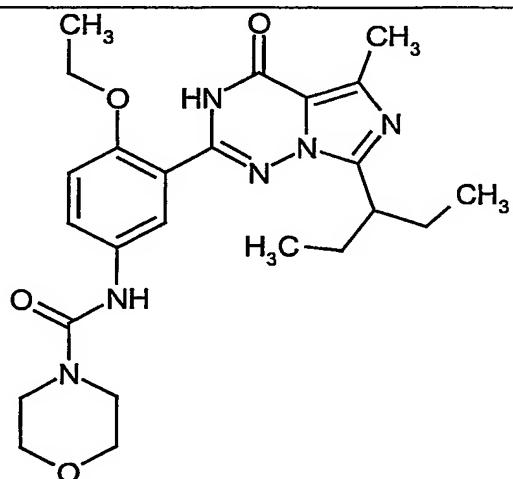
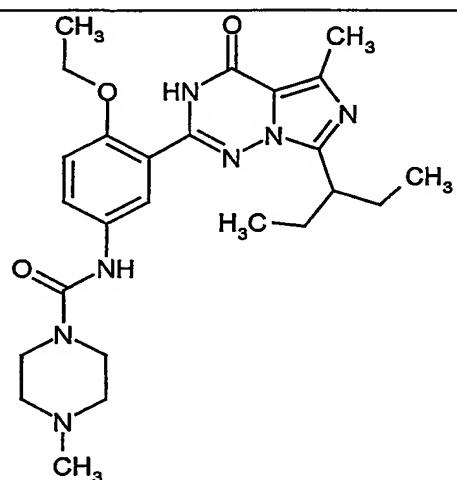
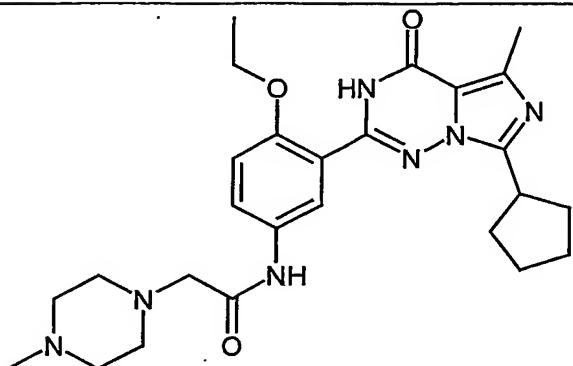
25

Ganz besonders bevorzugt sind die erfundungsgemäßen Verbindungen mit den folgenden Strukturen:

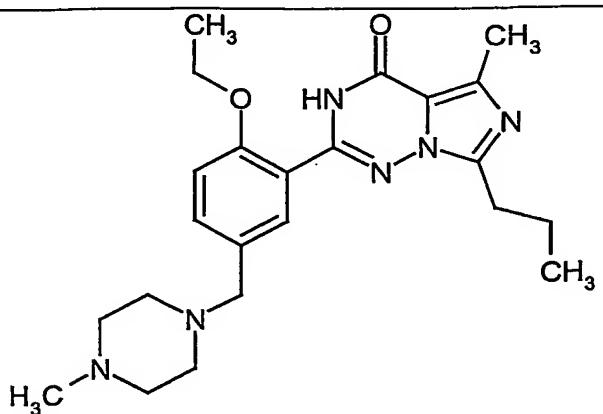
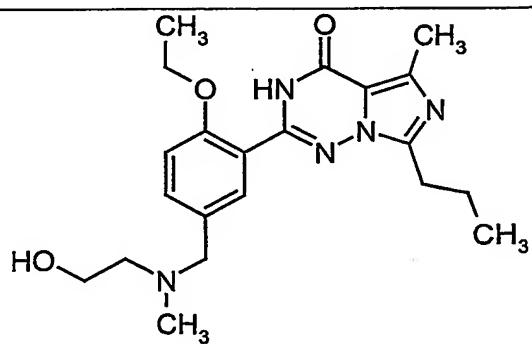
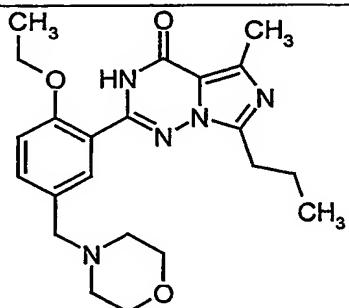
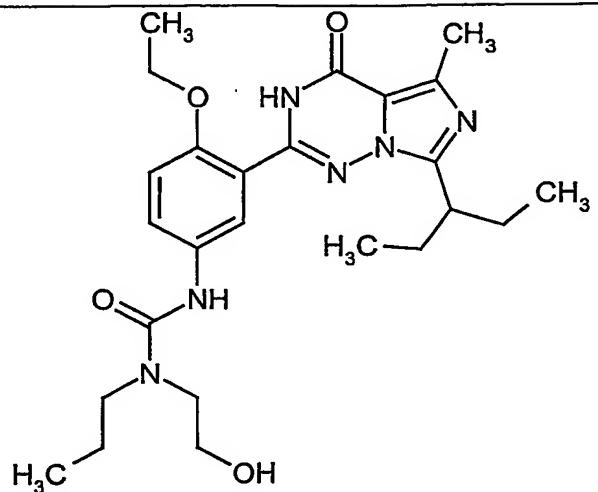
- 35 -



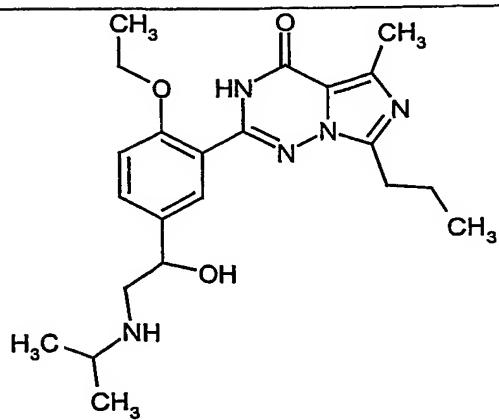
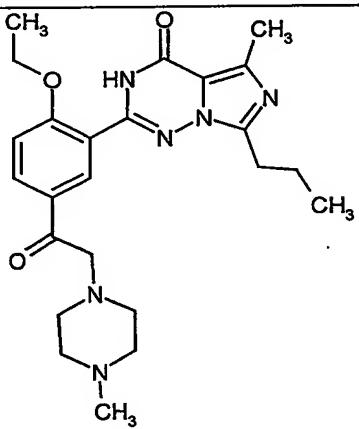
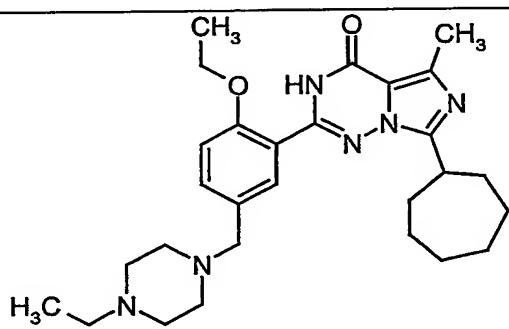
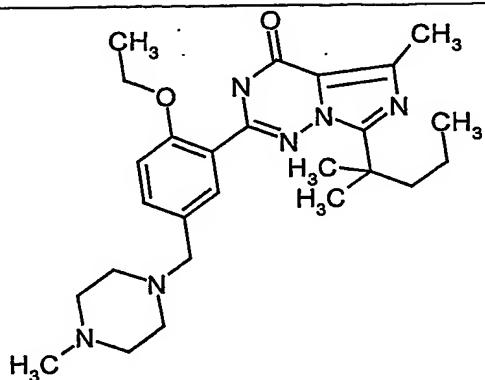


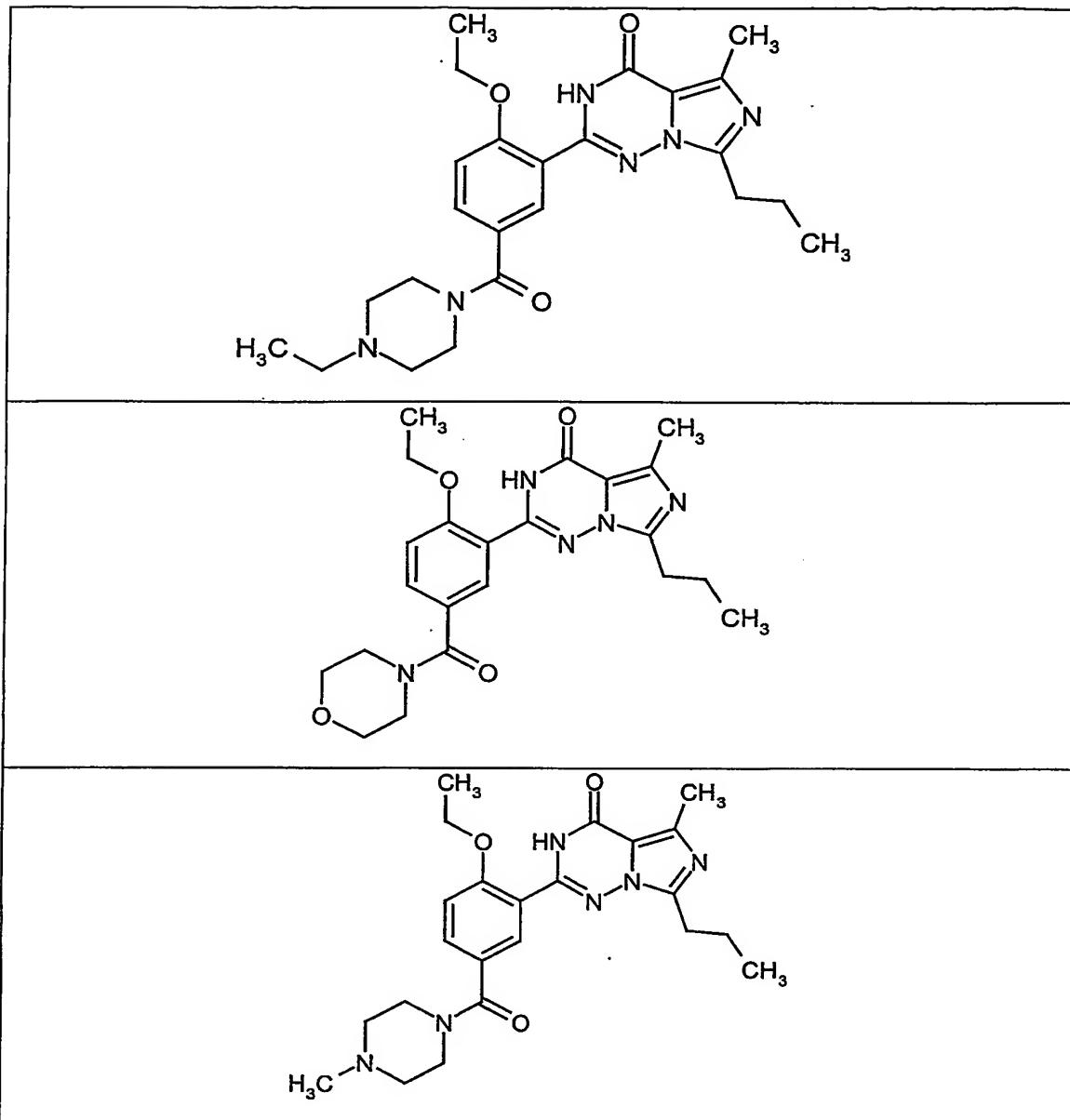


- 38 -



- 39 -





und ihre Tautomeren und/oder N-Oxide sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs.

5 Die erfindungsgemaess verwendeten Verbindungen und ihre Herstellung sind in der WO-A-01/64677 beschrieben. Auf die Offenbarung der WO-A-01/64677 wird ausdruecklich Bezug genommen.

Die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen der allgemeine Formel (I) sind geeignet zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen, bei denen ein Anstieg der cGMP-Konzentration heilsam ist, d.h. Erkrankungen, die im Zusammenhang mit cGMP-regulierten Vorgängen stehen (im Englischen meist 5 einfach als 'cGMP-related diseases' bezeichnet). Sie inhibieren entweder eine oder mehrere der cGMP-metabolisierenden Phosphodiesterasen (PDE I, PDE II und PDE V). Dies führt zu einem Anstieg von cGMP. Die differenzierte Expression der Phosphodiesterasen in verschiedenen Zellen, Geweben und Organen ebenso wie die 10 differenzierte subzelluläre Lokalisation dieser Enzyme, ermöglichen in Verbindung mit den erfindungsgemäßen selektiven Inhibitoren eine selektive Adressierung der verschiedenen von cGMP regulierten Vorgänge.

Die relaxierende Wirkung auf glatte Muskulatur macht sie geeignet für die Behandlung von Erkrankungen bei denen durch die Verbesserung der Microzirkulation 15 eines Gewebes, das eine cGMP metabolisierende Phosphodiesterase enthaelt, eine Verbesserung und/oder Heilung eine Krankheitsbildes erreicht werden kann.

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Imidazotiazinonen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von koronarer 20 Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, pulmonalem Bluthochdruck, Blasenerkrankungen, Prostatahyperplasie, Nitrat-induzierte Toleranz, Augenerkrankungen wie Glaucom, zur Behandlung oder Prophylaxe von zentraler retinaler oder posteriorer ciliarer Arterienokklusion, zentraler retinaler Venenokklusion, optischer Neuropathie wie 25 anteriorer ischaemischer optischer Neuropathie und glaukomatoeser optischer Neuropathie, sowie von makulaerer Degeneration, Diabetes, insbesondere der diabetischen Gastroparese, zur Behandlung von Stoerungen der Peristaltik von Magen und Speiseröhre, weiblicher Infertilitaet, vorzeitigen Wehen, Praeeklampsie, Alopecia, Psoriasis dem renalen Syndrom, zystischer Fibrose, Krebs, zur 30 Verbesserung der Wahrnehmung, zur Verbesserung der Konzentrationsleistung, zur Verbesserung der Lern- und/oder Gedaechtnisleistung, insbesondere wenn die Stoerung eine Folge von Demenz ist.

5 Außerdem verstärken die erfindungsgemäßen Verbindungen die Wirkung von Substanzen, wie beispielsweise EDRF (Endothelium derived relaxing factor), ANP (atrial natriuretic peptide), von Nitrovasodilatoren und allen anderen Substanzen, die auf eine andere Art als Phosphodiesterase-Inhibitoren die cGMP-Konzentration erhöhen.

#### Aktivität der Phosphodiesterasen (PDE's)

10 Die cGMP-stimulierbare PDE II, die cGMP-hemmbar PDE III und die cAMP-spezifische PDE IV wurden entweder aus Schweine- oder Rinderherzmyokard isoliert. Die Ca<sup>2+</sup>-Calmodulin stimulierbare PDE I wurde aus Schweineaorta, Schweinehirn oder bevorzugt aus Rinderaorta isoliert. Die cGMP spezifische PDE V wurde aus Schweinedünndarm, Schweineaorta, humanen Blutplättchen und bevorzugt aus Rinderaorta gewonnen. Die Reinigung erfolgte durch Anionenaustauschchromatographie an 15 MonoQ<sup>®</sup> Pharmacia im wesentlichen nach der Methode von M. Hoey and Miles D. Houslay, Biochemical Pharmacology, Vol. 40, 193-202 (1990) und C. Lugman et al. Biochemical Pharmacology Vol. 35 1743-1751 (1986).

20 Die Bestimmung der Enzymaktivität erfolgt in einem Testansatz von 100 µl in 20 mM Tris/HCl-Puffer pH 7,5 der 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 0,1 mg/ml Rinderserumalbumin und entweder 800 Bq <sup>3</sup>HcAMP oder <sup>3</sup>HcGMP enthält. Die Endkonzentration der entsprechenden Nucleotide ist 10<sup>-6</sup> mol/l. Die Reaktion wird durch Zugabe des Enzyms gestartet, die Enzymmenge ist so bemessen, dass während der Inkubationszeit von 30 min ca. 50% des Substrates umgesetzt werden. Um die cGMP stimulierbare PDE II zu testen, wird als Substrat <sup>3</sup>HcAMP verwendet und dem Ansatz 10<sup>-6</sup> mol/l nicht markiertes cGMP zugesetzt. Um die Ca<sup>2+</sup>-Calmodulinabhängige PDE I zu testen, werden dem Reaktionsansatz noch 1 µM CaCl<sub>2</sub> und 0,1 µM Calmodulin zugesetzt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 100 µl Acetonitril, das 1 mM cAMP und 1 mM AMP enthält, gestoppt. 100 µl des Reaktionsansatzes werden mittels HPLC getrennt und die 25 Spaltprodukte "Online" mit einem Durchflussscintillationszähler quantitativ bestimmt. Es wird die Substanzkonzentration gemessen, bei der die Reaktionsgeschwindigkeit um 30

50 % vermindert ist. Zusätzlich wurde zur Testung der "Phosphodiesterase [<sup>3</sup>H] cAMP-SPA enzyme assay" und der "Phosphodiesterase [<sup>3</sup>H] cGMP-SPA enzyme assay" der Firma Amersham Life Science verwendet. Der Test wurde nach dem vom Hersteller angegebenen Versuchsprotokoll durchgeführt. Für die Aktivitätsbestimmung der PDE II wurde der [<sup>3</sup>H] cAMP SPA assay verwendet, wobei dem Reaktionsansatz 5  $10^{-6}$  M cGMP zur Aktivierung des Enzyms zugegeben wurde. Für die Messung der PDE I wurden  $10^{-7}$  M Calmodulin und 1  $\mu$ M CaCl<sub>2</sub> zum Reaktionsansatz zugegeben. Die PDE V wurde mit dem [<sup>3</sup>H] cGMP SPA assay gemessen.

10

#### Objekt-Wiedererkennungstest

Der Objekt-Wiedererkennungstest ist ein Gedächtnistest. Er misst die Fähigkeit von Ratten (und Mäusen), zwischen bekannten und unbekannten Objekten zu unterscheiden.

15

Der Test wurde wie beschrieben durchgeführt: Blokland et al, *NeuroReport* 1998, 9, 4205; Ennaceur et al, *Behav. Brain Res.* 1988, 31, 47-59; Ennaceur et al, *Psychopharmacology* 1992, 109, 321-330; Prickaerts et al, *Eur. J. Pharmacol.* 1997, 337, 125-136.

20

Grundsätzlich führt die Inhibition einer oder mehrerer Phosphodiesterasen dieses Typs zu einer Erhöhung der cGMP-Konzentration. Dadurch sind die Verbindungen interessant für alle Therapien, in denen eine Erhöhung der cGMP-Konzentration als heilsam angenommen werden kann.

25

Die Untersuchung der kardiovaskulären Wirkungen wurden an normotonen und an SH-Ratten und an Hunden durchgeführt. Die Substanzen wurden intravenös oder oral appliziert.

30

Die neuen Wirkstoffe sowie ihre physiologisch unbedenklichen Salze (z. B. Hydrochloride, Maleinate oder Lactate) können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole,

5 Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 90 Gew.-% der Gesamtmasse vorhanden sein, d. h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

10 Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z. B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden können.

15 Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral, transdermal oder parenteral, z.B. perlingual, sublingual, conjunctival, otisch, buccal, intravenös, nasal, rektal, inhalativ oder als Implantat.

20 Für die Anwendung beim Menschen werden bei oraler Administration im allgemeinen Dosierungen von 0,001 bis 50 mg/kg vorzugsweise 0,01 mg/kg - 20 mg/kg verabreicht. Bei parenteraler Administration, wie z. B. über Schleimhäute nasal, buccal, inhalativ, ist eine Dosierung von 0,001 mg/kg - 0,5 mg/kg sinnvoll.

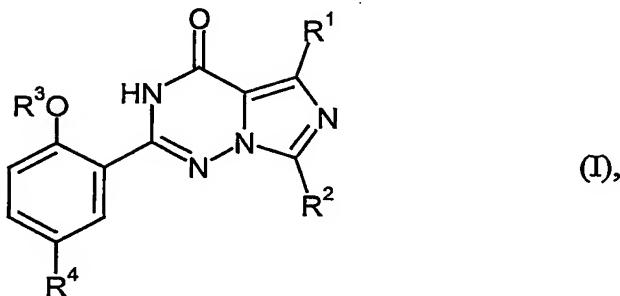
25 Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchen die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der oben genannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind auch zur Anwendung in der Tiermedizin geeignet. Für Anwendungen in der Tiermedizin können die Verbindungen oder ihre nicht toxischen Salze in einer geeigneten Formulierung in Übereinstimmung mit den allgemeinen tiermedizinischen Praxen verabreicht werden. Der Tierarzt kann die Art 5 der Anwendung und die Dosierung nach Art des zu behandelnden Tieres festlegen.

Die vorliegende Erfindung wird durch die folgenden Beispiele veranschaulicht, die die Erfindung jedoch keineswegs beschränken sollen.

Patentansprüche

## 1. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



5

in welcher

R<sup>1</sup> für (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl steht,10 R<sup>2</sup> für (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-Alkyl steht,R<sup>3</sup> für (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl steht,15 R<sup>4</sup> für einen Rest der Formeln

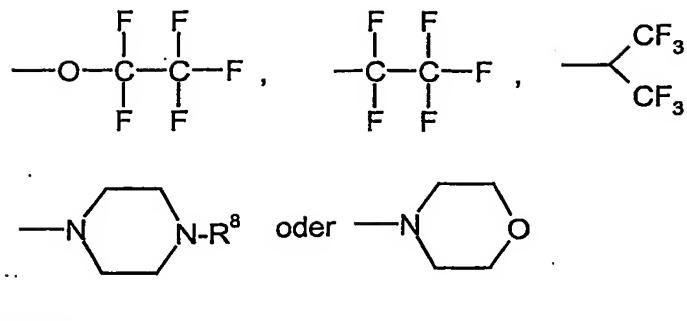
15



worin

20 R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> gleich oder verschieden sind und Vinyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Trifluormethyl, Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy oder durch Reste der Formeln

- 47 -



worin

5             $R^8$       Wasserstoff oder ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkyl bedeutet,

oder

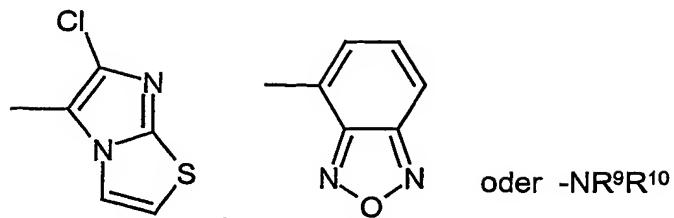
10             $R^5$ ,  $R^6$  und/oder  $R^7$  ( $C_6$ - $C_{12}$ )-Aryl bedeuten, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Cyano, Carboxyl, ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkyl oder ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkoxy substituiert ist

oder

15             $R^5$       Chinolyl oder einen 5- bis 6-gliedrigen, aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet, der gegebenenfalls, im Fall einer N-Funktion auch über diese, bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Halogen oder ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkyl substituiert sein kann

20            oder

$R^5$       einen Rest der Formeln

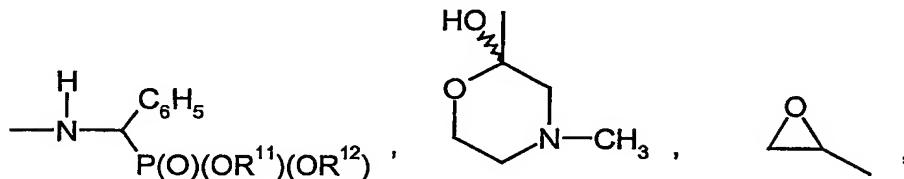


bedeutet, worin

5  $\text{R}^9$  und  $\text{R}^{10}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )-Alkyl oder Phenyl bedeuten,

oder

10  $\text{R}^4$  für Carboxyl oder für einen Rest der Formeln



15 -CO-R<sup>13</sup> oder -O-R<sup>14</sup> steht,

worin

20  $\text{R}^{11}$  und  $\text{R}^{12}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )-Alkyl bedeuten,

$\text{R}^{13}$  ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )-Alkyl bedeutet,

25  $\text{R}^{14}$  ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Hydroxy, Phenyl oder durch einen Rest der Formel  $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$  substituiert ist,

worin

R<sup>15</sup> und R<sup>16</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, das seinerseits durch Phenyl substituiert sein kann, bedeuten,

5

oder

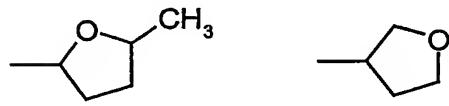
R<sup>4</sup> für einen Rest der Formel -NH-CO-NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup> steht,

10

worin

R<sup>17</sup> und R<sup>18</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder durch einen Rest der Formeln

15



oder -NR<sup>19</sup>R<sup>20</sup> substituiert ist,

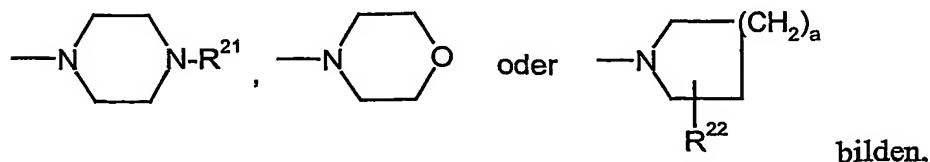
worin

R<sup>19</sup> und R<sup>20</sup> gleich oder verschiedene sind und Wasserstoff, Phenyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl bedeuten

oder

R<sup>17</sup> und R<sup>18</sup> gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring der Formeln

25



bilden,

- 50 -

worin

R<sup>21</sup> Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl bedeutet,

5

a entweder 1 oder 2 bedeutet,

R<sup>22</sup> Hydroxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

10

oder

R<sup>17</sup> und/oder R<sup>18</sup> (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Aryl bedeuten, das gegebenenfalls durch Halogen, Trifluorethyl oder durch -SCF<sub>3</sub> substituiert ist

15

oder

R<sup>17</sup> Wasserstoff bedeutet und

R<sup>18</sup> einen Rest der Formel -SO<sub>2</sub>-R<sup>23</sup> bedeutet,

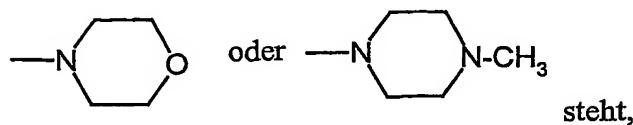
20

worin

R<sup>23</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Aryl bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist,

25

oder für einen Rest der Formeln



oder

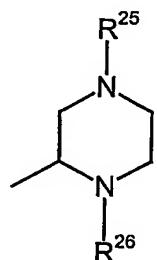
$R^4$  für einen Rest der Formel

5 -NH-CO- $R^{24}$  steht,

worin

$R^{24}$  einen Rest der Formel

10



bedeutet,

worin

15  $R^{25}$  und  $R^{26}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkyl oder ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkoxy carbonyl bedeuten,

oder

20  $R^{24}$  ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls durch ( $C_6$ - $C_{12}$ )-Aryl substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy oder ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkoxy substituiert sein kann oder

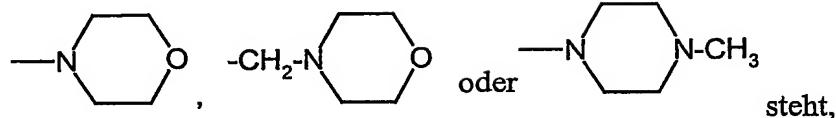
25 ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkyl gegebenenfalls durch einen Rest der Formel  $-(SO_2)_b-R^{27}$  substituiert ist,

worin

- 52 -

b entweder 0 oder 1 ist und

5 R<sup>27</sup> für einen Rest der Formeln



oder

10 R<sup>4</sup> für (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-Alkyl steht, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Hydroxy, Azid, Phenyl oder durch Reste der Formeln -NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>, -O-CO-R<sup>30</sup> oder -P(O){O-[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl]}<sub>2</sub> substituiert ist,

15 worin

R<sup>28</sup> und R<sup>29</sup> gleich oder verschieden sind, Wasserstoff, Phenyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy oder Phenyl substituiert ist,

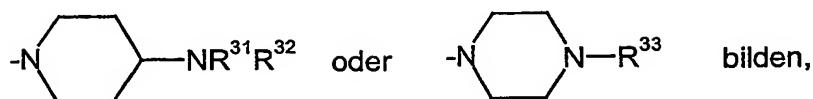
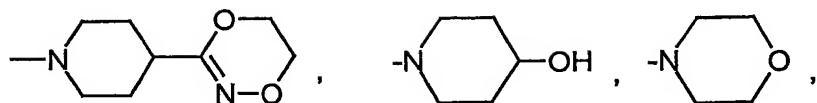
20

oder

R<sup>28</sup> und R<sup>29</sup> gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring der Formeln

25

- 53 -



worin

5                    R<sup>31</sup> und R<sup>32</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl bedeuten

10                  R<sup>33</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Benzyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy carbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-  
 Alkyl carbonyl, Carboxyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Phenyl  
 bedeutet, das gegebenenfalls durch (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy substituiert ist,

und

15                  R<sup>30</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl bedeutet,

oder

20                  (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-Alkyl gegebenenfalls durch Triazolyl substituiert ist, das  
 seinerseits bis zu 2-fach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Phenyl, Tetrahydrofuryl, Tetrahydropyran, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy carbonyl, Aminocarbonyl oder durch (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl substituiert sein kann, wobei letzteres gegebenenfalls durch Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy oder durch einen Rest der Formeln NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup> oder -O-CO-R<sup>36</sup> substituiert sein kann,

worin

$R^{34}$  und  $R^{35}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder  $(C_1-C_6)$ -Alkyl bedeuten,

5  $R^{36}$   $(C_1-C_6)$ -Alkyl bedeutet,

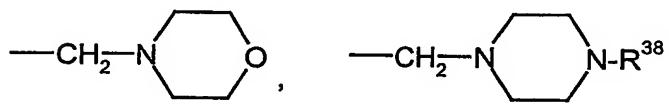
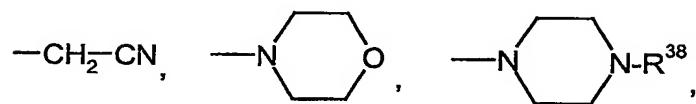
oder

$R^4$  für einen Rest der Formel  $-CO-R^{37}$  steht,

10

worin

$R^{37}$  für einen Rest der Formeln



15

$-(\text{CH}_2)_c\text{---NR}^{39}\text{R}^{40}$  oder  $-\text{CH}_2\text{---P(O)(OR}^{41}\text{)(OR}^{42}\text{)}$  steht,

worin

20

$R^{38}$  Wasserstoff oder  $(C_1-C_6)$ -Alkyl bedeutet,

$c$  entweder 0 oder 1 bedeutet,

- 55 -

$R^{39}$  und  $R^{40}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

5  $R^{41}$  und  $R^{42}$  gleich oder verschieden sind und ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkyl bedeuten,

oder

10  $R^4$  für einen 5-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, der im Falle einer N-Funktion auch über diese, gegebenenfalls insgesamt bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Trifluormethyl oder durch Phenyl substituiert ist, das seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen oder 15 Trifluormethyl substituiert sein kann,

20 und/oder gegebenenfalls durch ( $C_3$ - $C_6$ )-Cycloalkyl, Pyrryl oder durch ( $C_1$ - $C_{12}$ )-Alkyl substituiert ist, das seinerseits durch Cyano, Trifluormethyl, ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkoxy carbonyl, ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkoxy, Amino oder durch Phenyl oder Nitro-substituiertes Phenyl substituiert sein kann,

und/oder gegebenenfalls durch  $-NR^{43}R^{44}$ ,  $-NH-CO-CO-R^{45}$ ,  $-NH-CO-R^{46}$ ,  
 $-NH-CO-CH_2-R^{47}$ ,  $-CO-R^{48}$  oder  $\begin{array}{c} NH \\ || \\ -N(H)-C(NH_2)= \\ || \\ H \end{array}$  substituiert sein kann,

25 worin

$R^{43}$  und  $R^{44}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Benzyl, ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkyl oder Phenyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Halogen oder Trifluormethyl substituiert ist,

30

- 56 -

R<sup>45</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy bedeutet,

R<sup>46</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder Phenyl bedeutet,

5 R<sup>47</sup> Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy oder einen Rest der Formel -O-CO-R<sup>49</sup> bedeutet,

worin

10 R<sup>49</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl bedeutet

R<sup>48</sup> einen Rest der Formel -CH<sub>2</sub>-CN oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy substituiert ist,

15 und deren Salze, Tautomeren, N-Oxide, Prodrugs und Hydrate sowie isomere Formen,

20 zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen, die im Zusammenhang mit cGMP-regulierten Vorgängen stehen ('cGMP-related diseases').

2. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei in den Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

25 R<sup>1</sup> für (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl steht,

R<sup>2</sup> für Cyclopentyl, Cycloheptyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl steht,

30 R<sup>3</sup> für (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl steht,

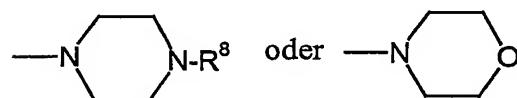
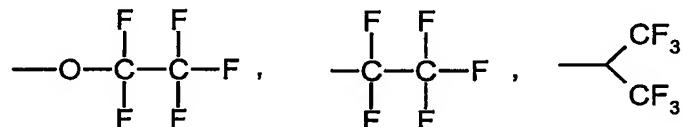
15  $R^4$  für einen Rest der Formeln



20 5 worin

$R^5$ ,  $R^6$  und  $R^7$  gleich oder verschieden sind und Vinyl oder ( $C_1-C_4$ )-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Trifluormethyl, Chlor, ( $C_1-C_4$ )-Alkoxy oder durch Reste der Formeln

10



25 substituiert ist,

worin

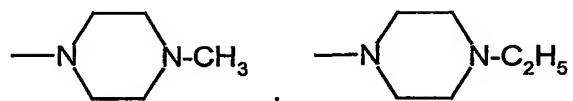
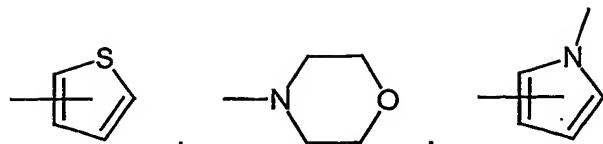
15  $R^8$  Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeutet,

oder

20  $R^5$ ,  $R^6$  und/oder  $R^7$  Phenyl bedeuten, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Cyano, Carboxyl, ( $C_1-C_4$ )-Alkyl oder ( $C_1-C_4$ )-Alkoxy substituiert ist

oder

25  $R^5$  Chinolyl oder einen Rest der Formeln



bedeutet,

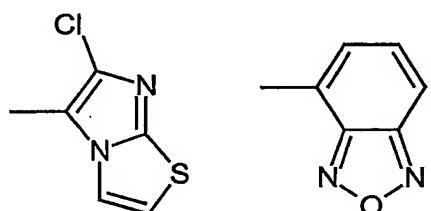
der gegebenenfalls bis zu 2-fach, gleich oder verschieden, durch Chlor  
oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl substituiert sein kann

5

oder

R<sup>5</sup> einen Rest der Formeln

10



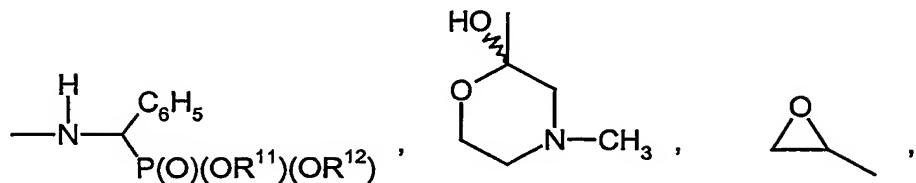
oder -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>  
bedeutet,

worin

15 R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-  
Alkyl oder Phenyl bedeuten,

oder

R<sup>4</sup> für Carboxyl oder für einen Rest der Formeln



5 -CO-R<sup>13</sup> oder -O-R<sup>14</sup> steht,

worin

R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-  
10 Alkyl bedeuten,

R<sup>13</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl bedeutet,

R<sup>14</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder  
15 verschieden, durch Hydroxy, Phenyl oder durch einen Rest der Formel  
-NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup> substituiert ist,

worin

20 R<sup>15</sup> und R<sup>16</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl  
? oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, das seinerseits durch Phenyl substituiert  
sein kann, bedeuten,

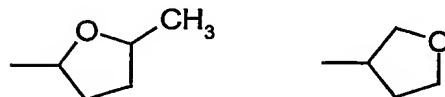
oder

25 R<sup>4</sup> für einen Rest der Formel -NH-CO-NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup> steht,

worin

- 60 -

R<sup>17</sup> und R<sup>18</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder durch einen Rest der Formeln



5

oder -NR<sup>19</sup>R<sup>20</sup> substituiert ist,

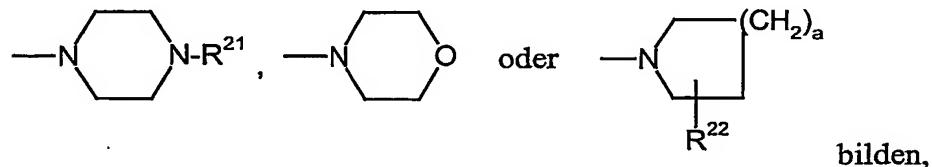
worin

R<sup>19</sup> und R<sup>20</sup> gleich oder verschiedene sind und Wasserstoff, Phenyl  
10 oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl bedeuten

oder

R<sup>17</sup> und R<sup>18</sup> gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind,  
15 einen heterocyclischen Ring der Formeln

15



worin

20 R<sup>21</sup> Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl bedeutet,

a entweder 1 oder 2 bedeutet,

25 R<sup>22</sup> Hydroxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls  
durch Hydroxy substituiert ist,

oder

- 61 -

R<sup>17</sup> und/oder R<sup>18</sup> Phenyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Chlor, Trifluorethyl oder durch -SCF<sub>3</sub> substituiert ist

oder

5

R<sup>17</sup> Wasserstoff bedeutet und

R<sup>18</sup> einen Rest der Formel -SO<sub>2</sub>-R<sup>23</sup> bedeutet,

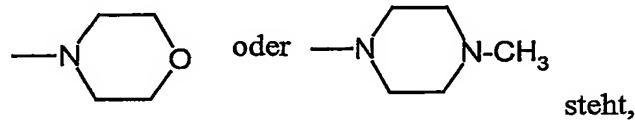
10

worin

R<sup>23</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist,

15

oder für einen Rest der Formeln



oder

20

R<sup>4</sup> für einen Rest der Formel

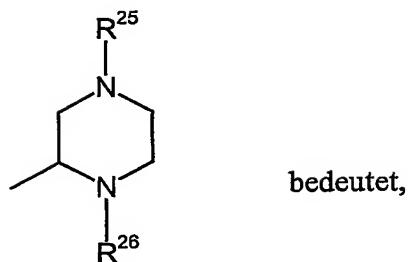
-NH-CO-R<sup>24</sup> steht,

25

worin

R<sup>24</sup> einen Rest der Formel

- 62 -



worin

5                    R<sup>25</sup> und R<sup>26</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl bedeuten,

oder

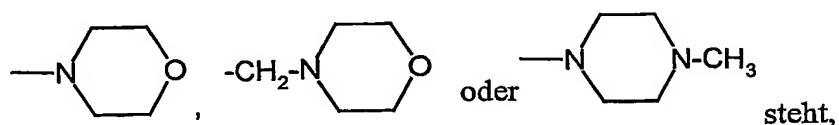
10                  R<sup>24</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy substituiert sein kann oder

15                  (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl gegebenenfalls durch einen Rest der Formel -(SO<sub>2</sub>)<sub>b</sub>-R<sup>27</sup> substituiert ist,

worin

b entweder 0 oder 1 ist und

20                  R<sup>27</sup> für einen Rest der Formeln



25                  oder

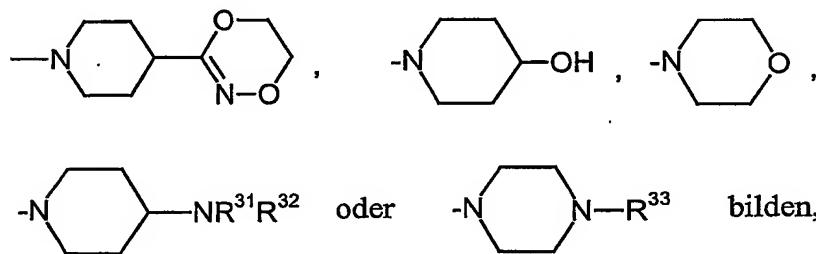
5       $R^4$  für ( $C_1$ - $C_{11}$ )-Alkyl steht, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Hydroxy, Azid, Phenyl oder durch Reste der Formeln  $-NR^{28}R^{29}$ ,  $-O-CO-R^{30}$  oder  $-P(O)\{O-[(C_1-C_6)-\text{Alkyl}]\}_2$  substituiert ist,

worin

10      $R^{28}$  und  $R^{29}$  gleich oder verschieden sind, Wasserstoff, Phenyl oder ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy, ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkoxy oder Phenyl substituiert ist,

oder

15      $R^{28}$  und  $R^{29}$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring der Formeln



20     worin

$R^{31}$  und  $R^{32}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkyl bedeuten

25      $R^{33}$  ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkyl, Benzyl, ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkoxycarbonyl, ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkylcarbonyl, Carboxyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Phenyl

- 64 -

bedeutet, das gegebenenfalls durch (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy substituiert ist,

und

5

R<sup>30</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl bedeutet,

oder

10 (C<sub>1</sub>-C<sub>11</sub>)-Alkyl gegebenenfalls durch Triazolyl substituiert ist, das seinerseits bis zu 2-fach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Phenyl, Tetrahydrofuryl, Tetrahydropyranyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl oder durch (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl substituiert sein kann, wobei letzteres gegebenenfalls durch Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy oder durch einen Rest der Formeln NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup> oder -O-CO-R<sup>36</sup> substituiert sein kann,

15

worin

20 R<sup>34</sup> und R<sup>35</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl bedeuten,

R<sup>36</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl bedeutet,

25

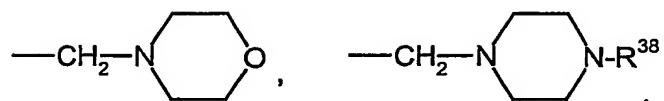
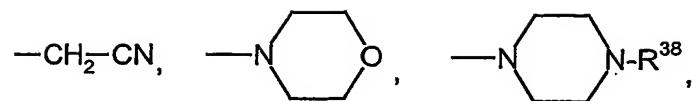
oder

R<sup>4</sup> für einen Rest der Formel -CO-R<sup>37</sup> steht,

worin

30

R<sup>37</sup> für einen Rest der Formeln



$-(\text{CH}_2)_c\text{NR}^{39}\text{R}^{40}$  oder  $-\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{41})(\text{OR}^{42})$  steht,

5

worin

$\text{R}^{38}$  Wasserstoff oder ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )-Alkyl bedeutet,

10

$\text{c}$  entweder 0 oder 1 bedeutet,

$\text{R}^{39}$  und  $\text{R}^{40}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

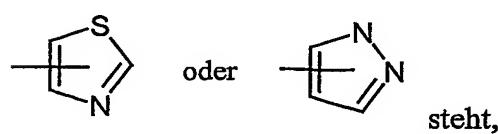
15

$\text{R}^{41}$  und  $\text{R}^{42}$  gleich oder verschieden sind und ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )-Alkyl bedeuten,

oder

20

$\text{R}^4$  für einen Rest der Formel

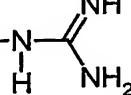


der, im Falle des Pyrazols, auch über die N-Funktion, gegebenenfalls insgesamt bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Chlor, Trifluormethyl oder durch Phenyl substituiert ist, das seinerseits ein- oder mehrfach durch Chlor oder Trifluormethyl substituiert sein kann,

5

und/oder gegebenenfalls durch Cyclopentyl, Cyclohexyl, Pyrryl oder durch (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-Alkyl substituiert ist, das seinerseits durch Cyano, Trifluormethyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy carbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Amino oder durch Phenyl oder Nitro-substituiertes Phenyl substituiert sein kann,

10

und/oder gegebenenfalls durch -NR<sup>43</sup>R<sup>44</sup>, -NH-CO-CO-R<sup>45</sup>, -NH-CO-R<sup>46</sup>, -NH-CO-CH<sub>2</sub>-R<sup>47</sup>, -CO-R<sup>48</sup> oder  substituiert sein kann,

worin

15

R<sup>43</sup> und R<sup>44</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Benzyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder Phenyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Halogen oder Trifluormethyl substituiert ist,

20

R<sup>45</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkoxy bedeutet,

R<sup>46</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl oder Phenyl bedeutet,

25

R<sup>47</sup> Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy oder einen Rest der Formel -O-CO-R<sup>49</sup> bedeutet,

worin

R<sup>49</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl bedeutet

R<sup>48</sup> einen Rest der Formel  $-\text{CH}_2\text{-CN}$  oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Chlor, Trifluormethyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy substituiert ist,

5

und ihre Tautomeren sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Hydrate und Prodrugs.

3. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei in der allgemeinen Formel (I)

10

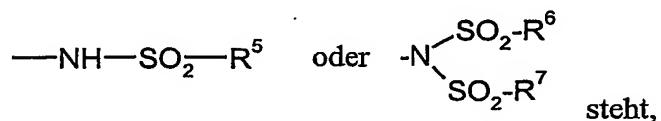
R<sup>1</sup> für (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl steht,

R<sup>2</sup> für Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl steht,

15

R<sup>3</sup> für (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl steht,

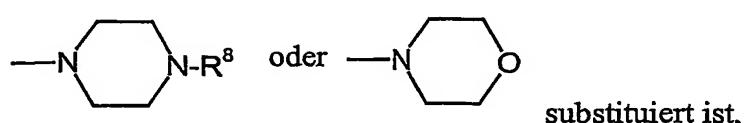
R<sup>4</sup> für einen Rest der Formeln



20

worin

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> gleich oder verschieden sind und Vinyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Trifluormethyl, Chlor, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy oder durch Reste der Formeln



- 68 -

worin

R<sup>8</sup> Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeutet,

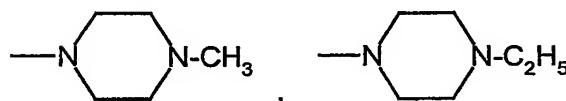
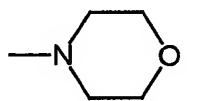
5 oder

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> und/oder R<sup>7</sup> Phenyl bedeuten, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy substituiert ist

10

oder

R<sup>5</sup> einen Rest der Formeln



15 bedeutet,

der gegebenenfalls bis zu 2-fach, gleich oder verschieden, durch Chlor oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl substituiert sein kann

20 oder

R<sup>5</sup> einen Rest der Formel -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> bedeutet,

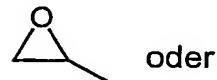
worin

25

R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder Phenyl bedeuten,

oder

5             $R^4$     für Carboxyl oder für einen Rest der Formeln



oder

-CO- $R^{13}$  oder -O- $R^{14}$  steht,

worin

10

$R^{13}$     ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkyl bedeutet,

15             $R^{14}$     ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Hydroxy oder durch einen Rest der Formel -NR $^{15}$  $R^{16}$  substituiert ist,

worin

20             $R^{15}$  und  $R^{16}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkyl, das seinerseits durch Phenyl substituiert sein kann, bedeuten,

oder

25             $R^4$     für einen Rest der Formel -NH-CO-NR $^{17}$  $R^{18}$  steht,

worin

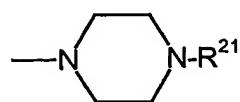
30

$R^{17}$  und  $R^{18}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

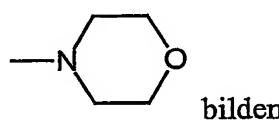
- 70 -

oder

5  $R^{17}$  und  $R^{18}$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring der Formeln



oder



bilden,

worin

10

$R^{21}$  Wasserstoff oder ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkyl bedeutet,

oder

15  $R^{17}$  und/oder  $R^{18}$  Phenyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Chlor, Trifluorethyl oder durch  $-SCF_3$  substituiert ist

oder

20  $R^{17}$  Wasserstoff bedeutet und

$R^{18}$  einen Rest der Formel  $-SO_2-R^{23}$  bedeutet,

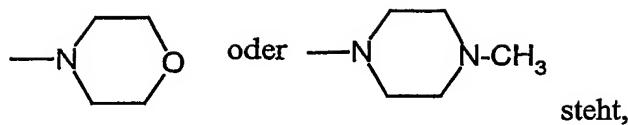
worin

25

$R^{23}$  ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkyl oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist,

oder für einen Rest der Formeln

- 71 -



oder

5

R<sup>4</sup> für einen Rest der Formel-NH-CO-R<sup>24</sup> steht,

10

worin

R<sup>24</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy substituiert sein kann oder

15

(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl gegebenenfalls durch einen Rest der Formel -(SO<sub>2</sub>)<sub>b</sub>-R<sup>27</sup> substituiert ist,

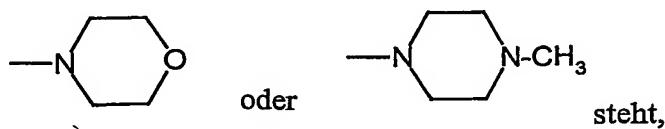
worin

20

b entweder 0 oder 1 ist und

R<sup>27</sup> für einen Rest der Formeln

25



oder

$R^4$  für ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkyl steht, das gegebenenfalls bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Hydroxy, Phenyl oder durch Reste der Formeln - $NR^{28}R^{29}$  oder -O-CO- $R^{30}$  substituiert ist,

5

worin

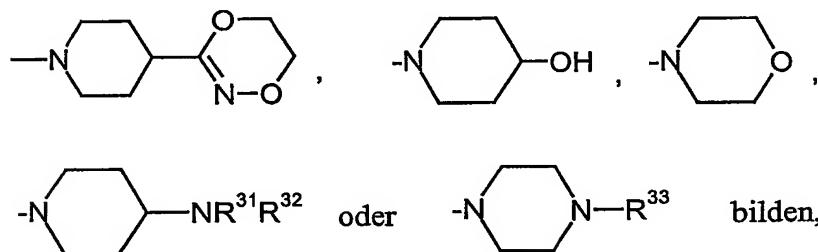
$R^{28}$  und  $R^{29}$  gleich oder verschieden sind, Wasserstoff, Phenyl oder ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy, ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkoxy oder Phenyl substituiert ist,

10

oder

$R^{28}$  und  $R^{29}$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring der Formeln

15



worin

20

$R^{31}$  und  $R^{32}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkyl bedeuten

25

$R^{33}$  ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkyl, Benzyl, ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkoxycarbonyl, ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkylcarbonyl, Carboxyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkoxy substituiert ist,

- 73 -

und

5 R<sup>30</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl bedeutet,

oder

10 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl gegebenenfalls durch Triazolyl substituiert ist, das seinerseits bis zu 2-fach, gleich oder verschieden, durch (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl substituiert sein kann, wobei letzteres gegebenenfalls durch Hydroxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy substituiert sein kann,

worin

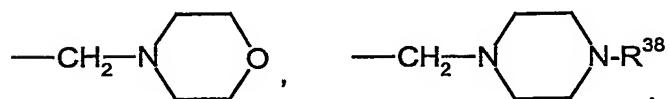
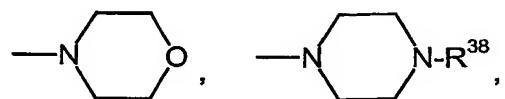
15 oder

R<sup>4</sup> für einen Rest der Formel -CO-R<sup>37</sup> steht,

worin

20

R<sup>37</sup> für einen Rest der Formeln



25

oder -(CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>-NR<sup>39</sup>R<sup>40</sup> steht,

worin

$R^{38}$  Wasserstoff oder ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkyl bedeutet,

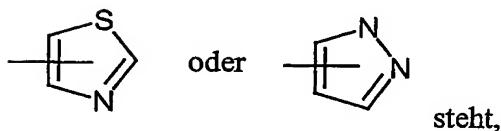
5  $c$  entweder 0 oder 1 bedeutet,

$R^{39}$  und  $R^{40}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist,

10

oder

$R^4$  für einen Rest der Formel



der, im Falle des Pyrazols, auch über die N-Funktion, gegebenenfalls insgesamt bis zu 3-fach, gleich oder verschieden, durch Trifluormethyl oder durch Phenyl substituiert ist, das seinerseits ein- oder mehrfach durch Chlor oder Trifluormethyl substituiert sein kann,

20

und/oder gegebenenfalls durch Cyclopentyl, Cyclohexyl oder durch ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkyl substituiert ist, das seinerseits durch ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkoxy, Amino oder durch Phenyl substituiert sein kann,

25

und/oder gegebenenfalls durch  $-NR^{43}R^{44}$ ,  $-NH-CO-R^{46}$ ,  $-NH-CO-CH_2-R^{47}$  oder  $-CO-R^{48}$  substituiert sein kann,

worin

$R^{43}$  und  $R^{44}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Benzyl, ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkyl oder Phenyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Halogen oder Trifluormethyl substituiert ist,

5

R<sup>46</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder Phenyl bedeutet,

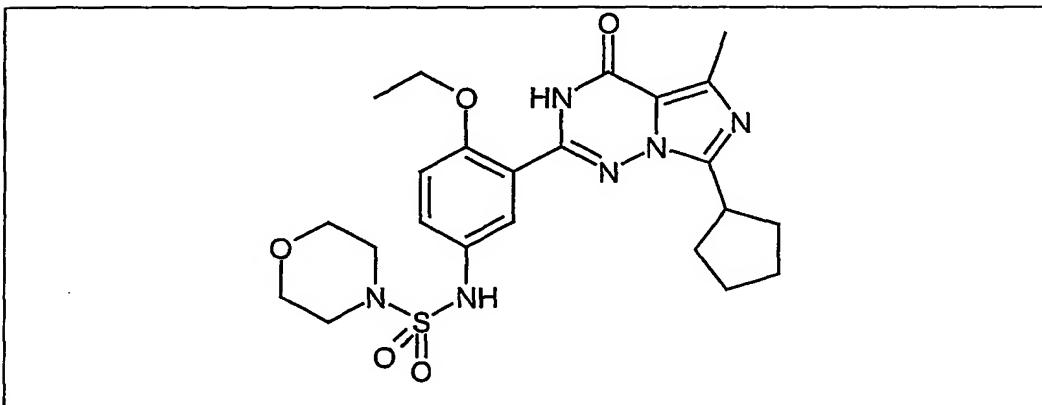
R<sup>47</sup> Hydroxy oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy bedeutet,

10 R<sup>48</sup> Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Chlor, Trifluormethyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy substituiert ist,

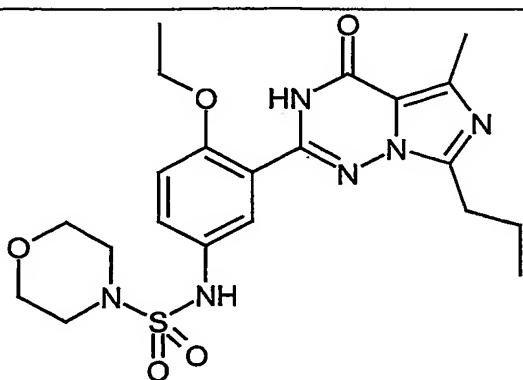
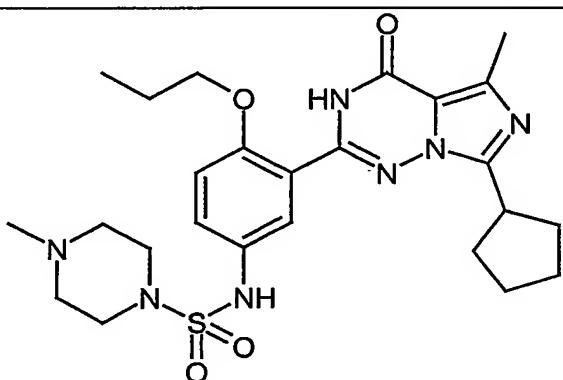
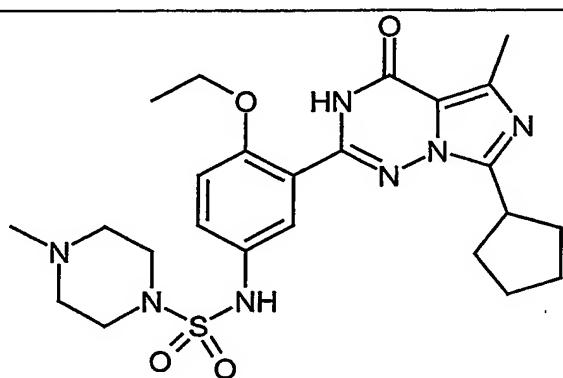
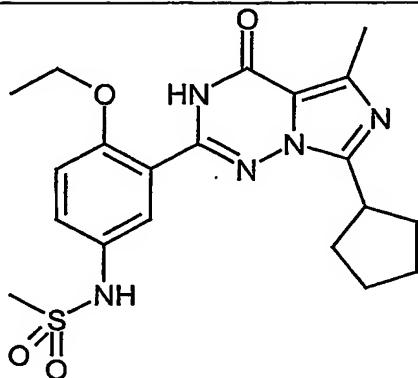
und ihre Tautomeren sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Hydrate und Prodrugs.

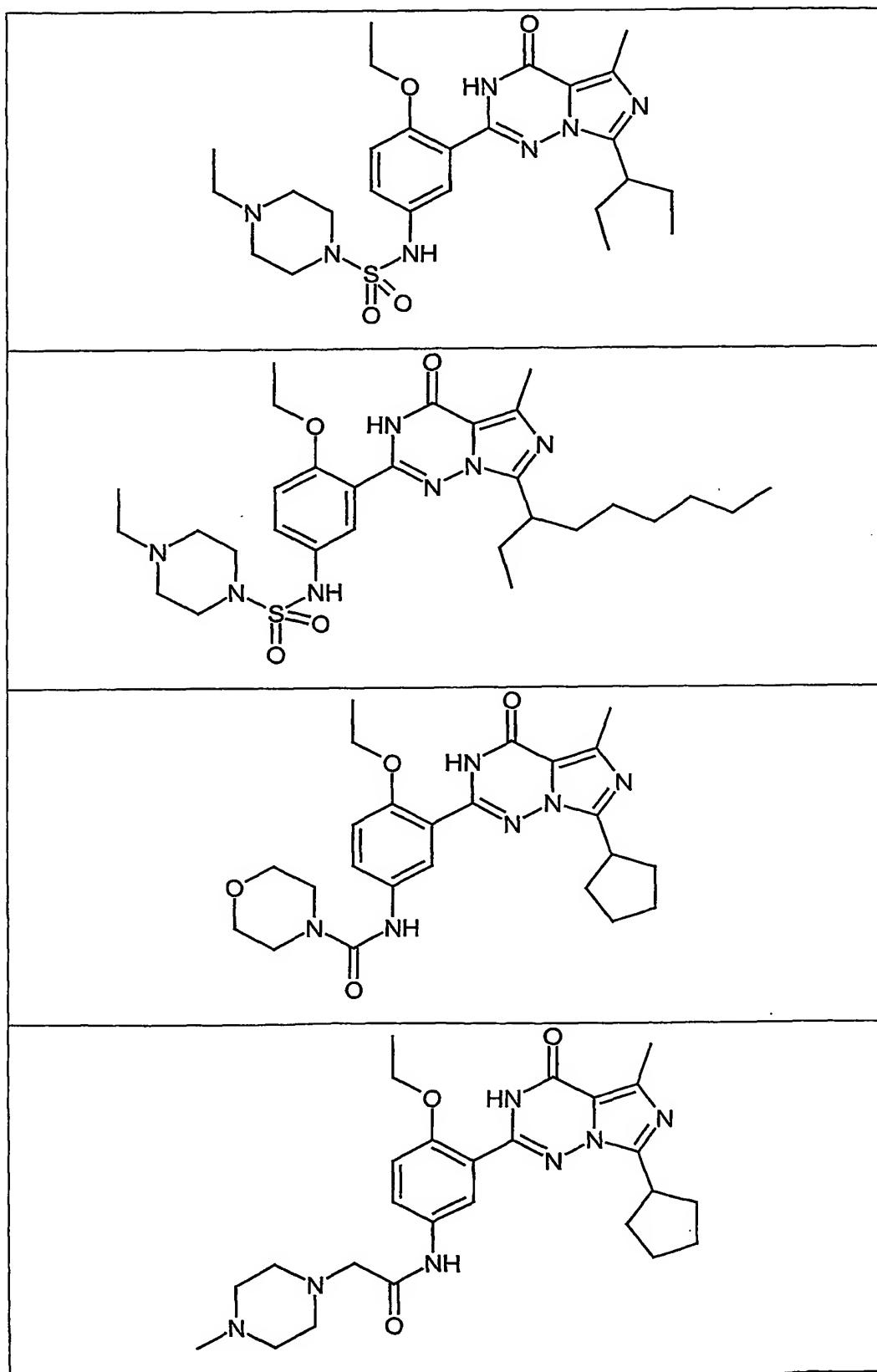
15

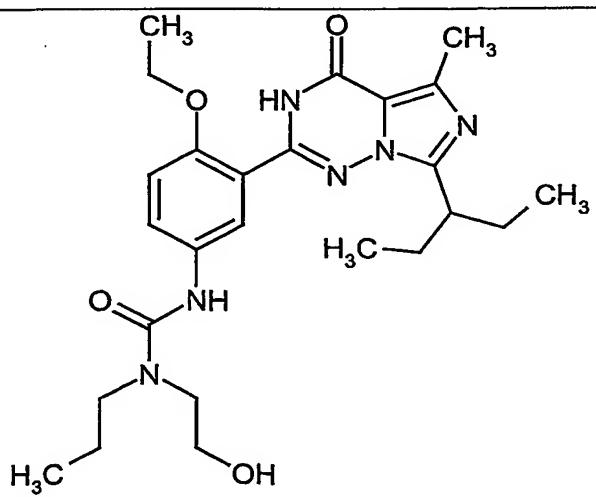
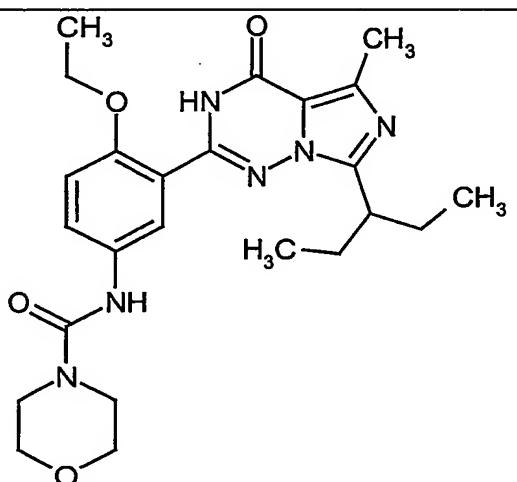
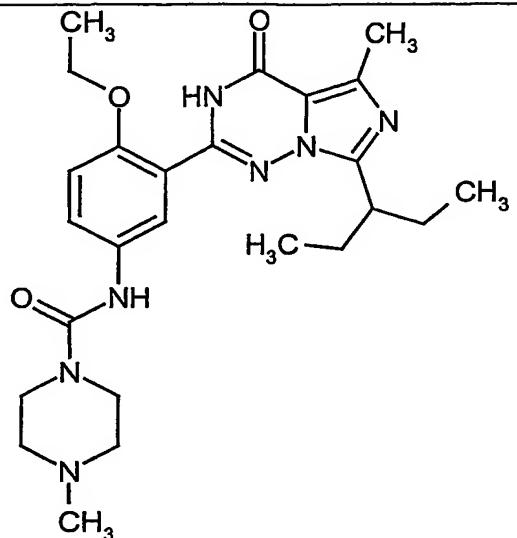
4. Verwendung gemäß Anspruch 1 von Verbindungen mit den folgenden Strukturen:

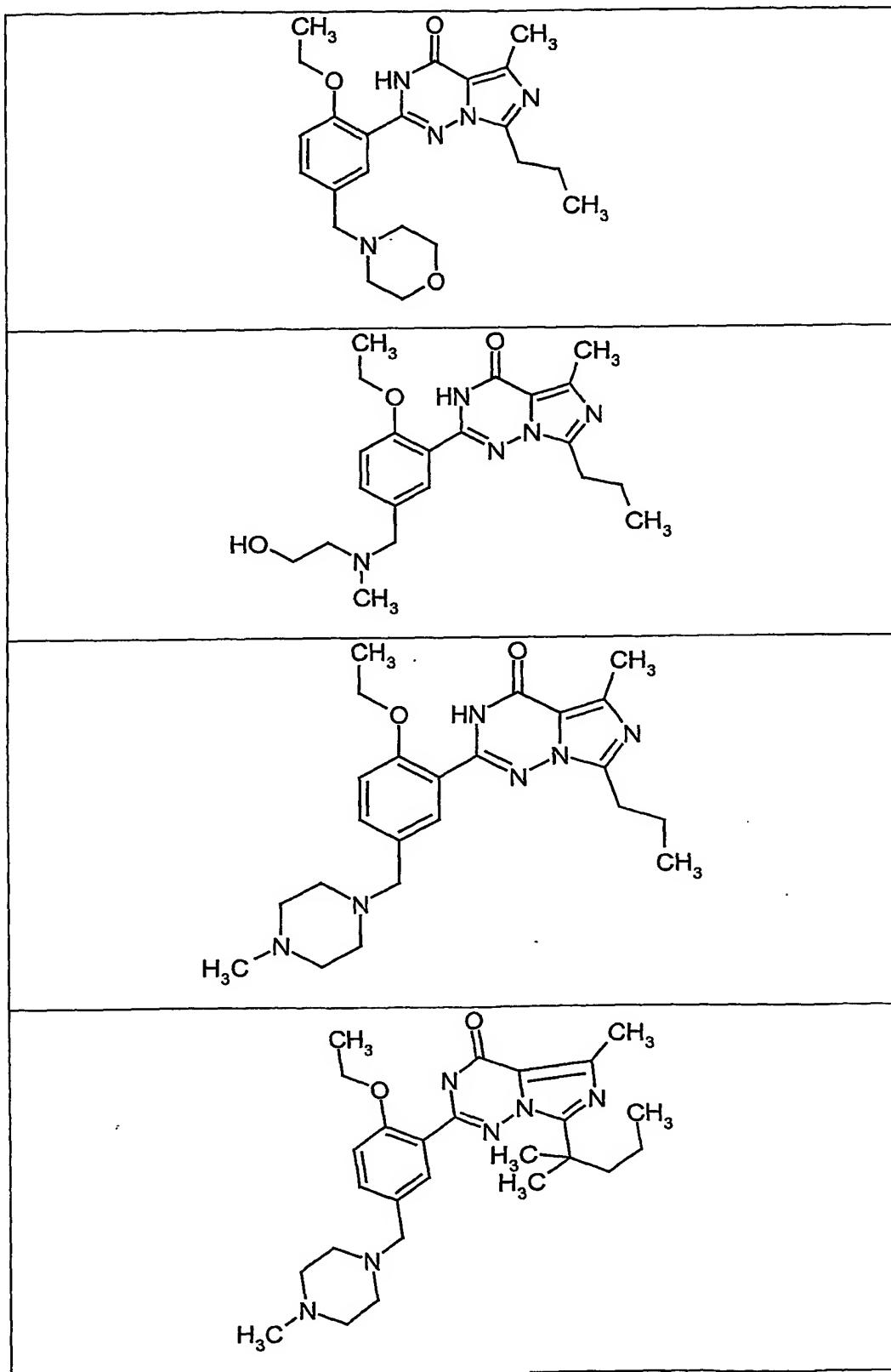


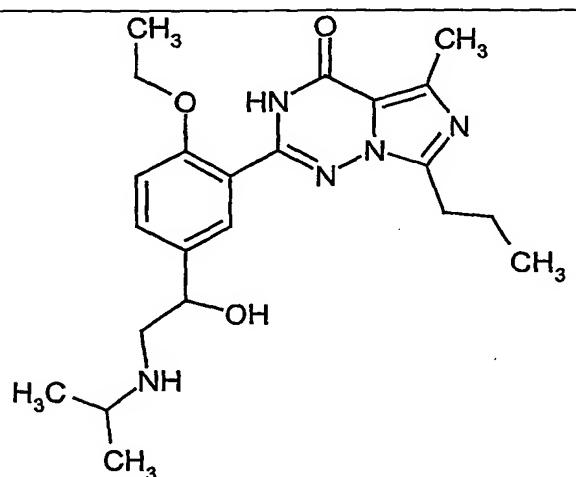
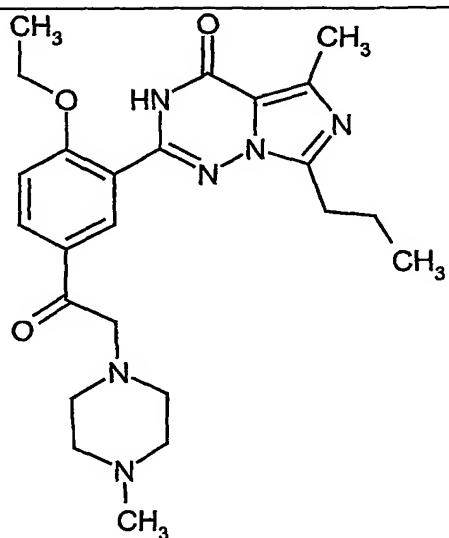
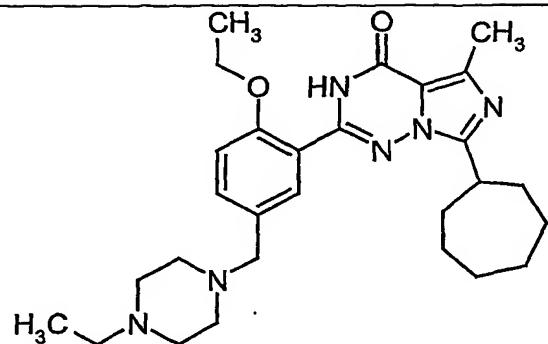
- 76 -

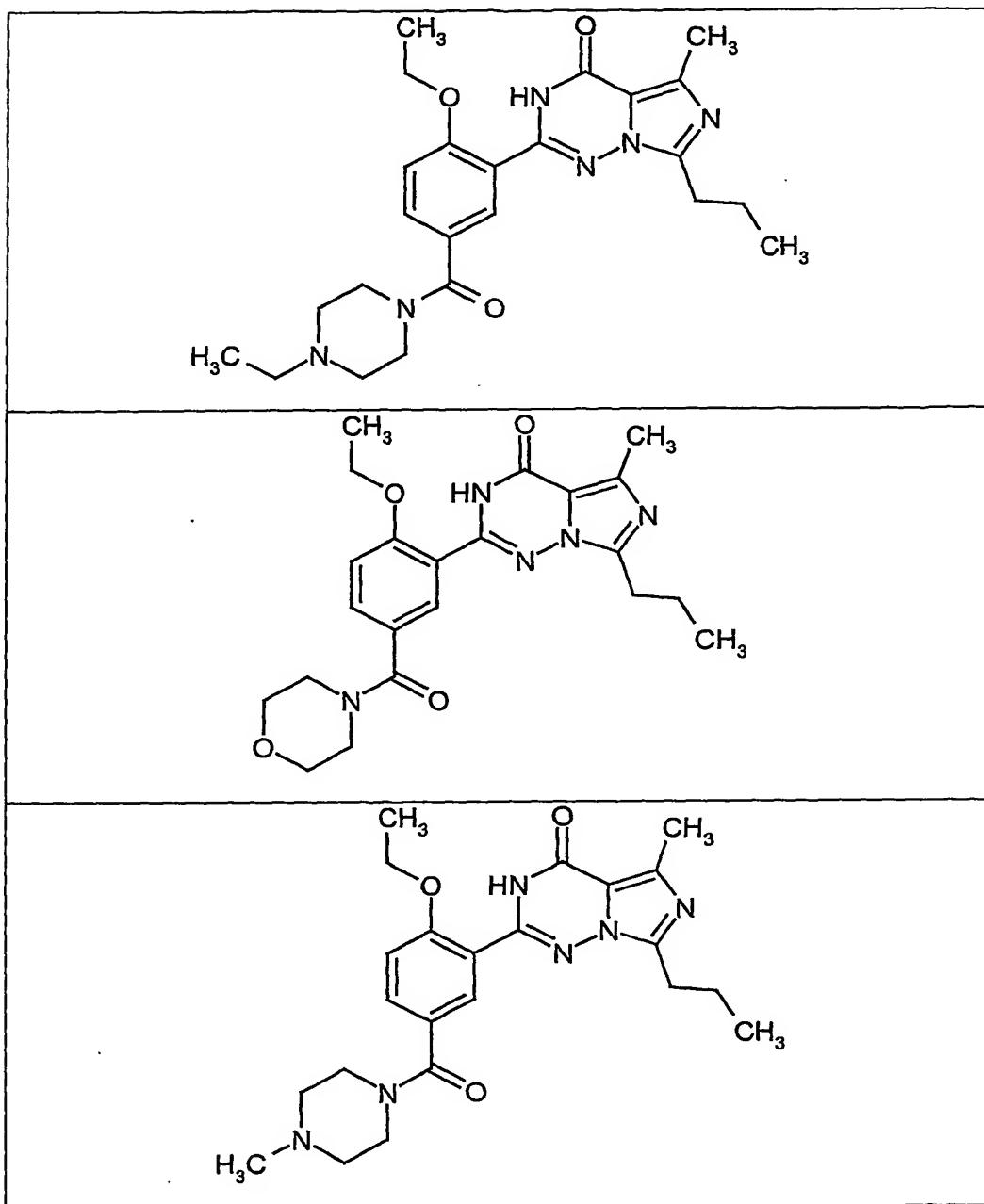












und ihre Tautomeren sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Hydrate und Prodrugs.

5 5. Verwendung von Verbindungen wie in den Ansprüchen 1 bis 4 definiert zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und/oder Behandlung von

Erkrankungen, die im Zusammenhang mit cGMP-regulierten Vorgängen stehen ('cGMP-related diseases').

6. Verwendung von Verbindungen wie in den Ansprüchen 1 bis 4 definiert zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krankheiten, bei denen durch eine Verbesserung der Microzirkulation eines Gewebes, das eine cGMP metabolisierende Phosphodiesterase enthaelt, eine Verbesserung und/oder Heilung des Krankheitsbildes erreicht werden kann.
- 10 7. Verwendung von Verbindungen wie in den Ansprüchen 1 bis 4 definiert zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von und/oder Prophylaxe von koronarer Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, pulmonalem Bluthochdruck, Blasenerkrankungen, Prostatahyperplasie, Nitrat-induzierte Toleranz, Augenerkrankungen wie Glaucom, zur Behandlung oder Prophylaxe von zentraler retinaler oder posteriorer ciliarer Arterienokklusion, zentraler retinaler Venenokklusion, optischer Neuropathie wie anteriorer ischaemischer optischer Neuropathie und glaukomatoeser optischer Neuropathie, sowie von makulaerer Degeneration, Diabetes, zur Behandlung von Stoerungen der Peristaltik von Magen und Speiseröhre, weiblicher Infertilitaet, vorzeitigen Wehen, Praeeklampsie, Alopecia, Psoriasis dem renalen Syndrom, zystischer Fibrose, Krebs, zur Verbesserung der Wahrnehmung, zur Verbesserung der Konzentrationsleistung, zur Verbesserung der Lern- und/oder Gedaechtnisleistung.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 03/06611

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>				
IPC 7	A61K31/53	A61P9/04	A61P17/06	A61P27/06
A61P9/12				
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC				
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>				
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)				
IPC 7 A61K				
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched				
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)				
EPO-Internal				
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>				
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages			Relevant to claim No.
X	WO 01 64677 A (NIEWOEHNER ULRICH ;HANING HELMUT (DE); BAYER AG (DE); BISCHOFF ERW) 7 September 2001 (2001-09-07) cited in the application page 55, line 14,15,21,30 page 54, line 24-26 page 263, line 11-13 page 264, line 7 claims 1,4,7,8			1-7
P, X	WO 02 079203 A (KEMP MARK IAN ;DACK KEVIN NEIL (GB); PFIZER LTD (GB); ALLERTON CHA) 10 October 2002 (2002-10-10) examples 1-3 page 50, line 5,23,25			1-3,5,6
				-/-
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the International filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed				
"T" later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family				
Date of the actual completion of the International search		Date of mailing of the International search report		
8 October 2003		17/10/2003		
Name and mailing address of the ISA		Authorized officer		
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Veronese, A		

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 03/06611

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 02 098880 A (ALONSO-ALIJA CRISTINA ; NIEWOEHNERR ULRICH (DE); BAYER AG (DE); BISC) 12 December 2002 (2002-12-12) claims ---	1
A	WO 99 24433 A (NIEWOEHNERR ULRICH ; HANING HELMUT (DE); SERNO PETER (DE); BAYER AG) 20 May 1999 (1999-05-20) cited in the application the whole document ---	1-7
A	WO 01 47928 A (NIEWOEHNERR ULRICH ; HANING HELMUT (DE); BAYER AG (DE); BISCHOFF ERW) 5 July 2001 (2001-07-05) claims; examples ---	1-7
A	WO 01 47929 A (NIEWOEHNERR ULRICH ; HANING HELMUT (DE); BAYER AG (DE); BISCHOFF ERW) 5 July 2001 (2001-07-05) claims; examples ---	1-7
A	SOMMER F ET AL: "VARDENAFIL" CURRENT OPINION IN INVESTIGATIONAL DRUGS, CURRENT DRUGS, LONDON, GB, vol. 3, no. 4, April 2002 (2002-04), pages 607-613, XP001119414 ISSN: 0967-8298 the whole document -----	1-7

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/03/06611

Patent document cited in search report	Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 0164677	A 07-09-2001	DE	10010067 A1	06-09-2001
		AU	4063701 A	12-09-2001
		BR	0108853 A	29-04-2003
		CA	2401834 A1	07-09-2001
		CN	1407986 T	02-04-2003
		WO	0164677 A1	07-09-2001
		EP	1280805 A1	05-02-2003
		JP	2003525293 T	26-08-2003
WO 02079203	A 10-10-2002	WO	02079203 A1	10-10-2002
		US	2002177599 A1	28-11-2002
WO 02098880	A 12-12-2002	WO	02098880 A1	12-12-2002
WO 9924433	A 20-05-1999	DE	19750085 A1	20-05-1999
		DE	19812462 A1	30-09-1999
		DE	19840289 A1	09-03-2000
		AT	213246 T	15-02-2002
		AU	738675 B2	20-09-2001
		AU	1558799 A	31-05-1999
		BG	104406 A	31-08-2001
		BR	9812785 A	10-10-2000
		CA	2309332 A1	20-05-1999
		CA	2395558 A1	20-05-1999
		CN	1278822 T	03-01-2001
		DE	19881732 C1	31-01-2002
		DE	19881732 D2	24-08-2000
		DE	59803108 D1	21-03-2002
		DK	1049695 T3	13-05-2002
		DK	200000766 A	09-05-2000
		EE	200000291 A	15-06-2001
		WO	9924433 A1	20-05-1999
		EP	1174431 A2	23-01-2002
		EP	1049695 A1	08-11-2000
		ES	2172945 T3	01-10-2002
		FI	20001086 A	09-05-2000
		GB	2346877 A , B	23-08-2000
		HR	20000292 A1	30-04-2001
		HU	0100394 A2	28-09-2001
		JP	3356428 B2	16-12-2002
		JP	2001522851 T	20-11-2001
		JP	2002348290 A	04-12-2002
		LU	90561 A1	01-12-2000
		NO	20002444 A	11-05-2000
		NO	20021714 A	11-05-2000
		NZ	504436 A	31-08-2001
		PL	340400 A1	29-01-2001
		PT	1049695 T	31-07-2002
		SE	0001745 A	11-05-2000
		SI	1049695 T1	30-06-2002
		SK	7092000 A3	12-03-2001
		TR	200001338 T2	21-08-2000
		TW	513431 B	11-12-2002
		US	6362178 B1	26-03-2002
		US	6566360 B1	20-05-2003
		ZA	9810297 A	20-05-1999
WO 0147928	A 05-07-2001	DE	19962928 A1	28-06-2001

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

EP03/06611

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2.  Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
**SEE SUPPLEMENTAL SHEET**
  
3.  Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
  
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
  
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
  
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

## Continuation of I.2

The current Claims 1-5 relate to a disproportionately large number of possible diseases. In fact they encompass so many alternatives that they appear unclear (and/or too broadly worded) to the extent that it is impossible to conduct a meaningful search. Therefore, the search was directed to the parts of the claims that can be considered clear (and/or concise), that is to the diseases specified in Claims 6 and 7.

The applicant is advised that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established normally cannot be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/06611

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 0147928	A	DE	10003323 A1	02-08-2001
		AU	2842001 A	09-07-2001
		BR	0017043 A	07-01-2003
		CA	2395548 A1	05-07-2001
		CN	1434825 T	06-08-2003
		WO	0147928 A2	05-07-2001
		EP	1244673 A2	02-10-2002
		JP	2003519150 T	17-06-2003
		TR	200201638 T2	21-11-2002
WO 0147929	A 05-07-2001	DE	19962927 A1	28-06-2001
		DE	10003296 A1	02-08-2001
		AU	2841801 A	09-07-2001
		CA	2395410 A1	05-07-2001
		WO	0147929 A1	05-07-2001
		EP	1261609 A1	04-12-2002
		JP	2003519151 T	17-06-2003

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/06611

A. KLASSEFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
 IPK 7 A61K31/53 A61P9/04 A61P17/06 A61P27/06 A61P9/12

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
 IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 01 64677 A (NIEWOEHLER ULRICH ;HANING HELMUT (DE); BAYER AG (DE); BISCHOFF ERW) 7. September 2001 (2001-09-07) in der Anmeldung erwähnt Seite 55, Zeile 14,15,21,30 Seite 54, Zeile 24-26 Seite 263, Zeile 11-13 Seite 264, Zeile 7 Ansprüche 1,4,7,8 ---	1-7
P,X	WO 02 079203 A (KEMP MARK IAN ;DACK KEVIN NEIL (GB); PFIZER LTD (GB); ALLERTON CHA) 10. Oktober 2002 (2002-10-10) Beispiele 1-3 Seite 50, Zeile 5,23,25 ---	1-3,5,6 -/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldeatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem Internationalen Anmeldeatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldeatum oder dem Prioritätsatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"8" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts

8. Oktober 2003

17/10/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Veronese, A

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/06611

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P, X	WO 02 098880 A (ALONSO-ALIJA CRISTINA ;NIEWOEHNERR ULRICH (DE); BAYER AG (DE); BISC) 12. Dezember 2002 (2002-12-12) Ansprüche ---	1
A	WO 99 24433 A (NIEWOEHNERR ULRICH ;HANING HELMUT (DE); SERNO PETER (DE); BAYER AG) 20. Mai 1999 (1999-05-20) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument ---	1-7
A	WO 01 47928 A (NIEWOEHNERR ULRICH ;HANING HELMUT (DE); BAYER AG (DE); BISCHOFF ERW) 5. Juli 2001 (2001-07-05) Ansprüche; Beispiele ---	1-7
A	WO 01 47929 A (NIEWOEHNERR ULRICH ;HANING HELMUT (DE); BAYER AG (DE); BISCHOFF ERW) 5. Juli 2001 (2001-07-05) Ansprüche; Beispiele ---	1-7
A	SOMMER F ET AL: "VARDENAFIL" CURRENT OPINION IN INVESTIGATIONAL DRUGS, CURRENT DRUGS, LONDON, GB, Bd. 3, Nr. 4, April 2002 (2002-04), Seiten 607-613, XP001119414 ISSN: 0967-8298 das ganze Dokument -----	1-7

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 03/06611

## Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1.  Ansprüche Nr. weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
  
2.  Ansprüche Nr. weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich  
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
  
3.  Ansprüche Nr. weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

## Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1.  Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
  
2.  Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
  
3.  Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
  
4.  Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

### Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.  
 Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN	PCT/ISA/ 210
<p>Fortsetzung von Feld I.2</p> <p>Die geltenden Patentansprüche 1-5 beziehen sich auf eine unverhältnismäßig große Zahl möglicher Krankheiten. In der Tat umfassen sie so viele Wahlmöglichkeiten daß sie im Sinne von Art. 6 PCT in einem solchen Maße unklar (und/oder zu weitläufig gefasst) erscheinen, als daß sie eine sinnvolle Recherche ermöglichen. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, die als klar (und/oder knapp gefaßt) gelten können, nämlich für die Krankheiten die im Patentansprüche 6-7 genannt sind.</p> <p>Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.</p>	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Intern. Aktenzeichen

PCT/EP 03/06611

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 0164677	A	07-09-2001	DE	10010067 A1		06-09-2001
			AU	4063701 A		12-09-2001
			BR	0108853 A		29-04-2003
			CA	2401834 A1		07-09-2001
			CN	1407986 T		02-04-2003
			WO	0164677 A1		07-09-2001
			EP	1280805 A1		05-02-2003
			JP	2003525293 T		26-08-2003
WO 02079203	A	10-10-2002	WO	02079203 A1		10-10-2002
			US	2002177599 A1		28-11-2002
WO 02098880	A	12-12-2002	WO	02098880 A1		12-12-2002
WO 9924433	A	20-05-1999	DE	19750085 A1		20-05-1999
			DE	19812462 A1		30-09-1999
			DE	19840289 A1		09-03-2000
			AT	213246 T		15-02-2002
			AU	738675 B2		20-09-2001
			AU	1558799 A		31-05-1999
			BG	104406 A		31-08-2001
			BR	9812785 A		10-10-2000
			CA	2309332 A1		20-05-1999
			CA	2395558 A1		20-05-1999
			CN	1278822 T		03-01-2001
			DE	19881732 C1		31-01-2002
			DE	19881732 D2		24-08-2000
			DE	59803108 D1		21-03-2002
			DK	1049695 T3		13-05-2002
			DK	2000000766 A		09-05-2000
			EE	2000000291 A		15-06-2001
			WO	9924433 A1		20-05-1999
			EP	1174431 A2		23-01-2002
			EP	1049695 A1		08-11-2000
			ES	2172945 T3		01-10-2002
			FI	20001086 A		09-05-2000
			GB	2346877 A ,B		23-08-2000
			HR	20000292 A1		30-04-2001
			HU	0100394 A2		28-09-2001
			JP	3356428 B2		16-12-2002
			JP	2001522851 T		20-11-2001
			JP	2002348290 A		04-12-2002
			LU	90561 A1		01-12-2000
			NO	20002444 A		11-05-2000
			NO	20021714 A		11-05-2000
			NZ	504436 A		31-08-2001
			PL	340400 A1		29-01-2001
			PT	1049695 T		31-07-2002
			SE	0001745 A		11-05-2000
			SI	1049695 T1		30-06-2002
			SK	7092000 A3		12-03-2001
			TR	200001338 T2		21-08-2000
			TW	513431 B		11-12-2002
			US	6362178 B1		26-03-2002
			US	6566360 B1		20-05-2003
			ZA	9810297 A		20-05-1999
WO 0147928	A	05-07-2001	DE	19962928 A1		28-06-2001

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/06611

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0147928	A		DE 10003323 A1 AU 2842001 A BR 0017043 A CA 2395548 A1 CN 1434825 T WO 0147928 A2 EP 1244673 A2 JP 2003519150 T TR 200201638 T2	02-08-2001 09-07-2001 07-01-2003 05-07-2001 06-08-2003 05-07-2001 02-10-2002 17-06-2003 21-11-2002
WO 0147929	A	05-07-2001	DE 19962927 A1 DE 10003296 A1 AU 2841801 A CA 2395410 A1 WO 0147929 A1 EP 1261609 A1 JP 2003519151 T	28-06-2001 02-08-2001 09-07-2001 05-07-2001 05-07-2001 04-12-2002 17-06-2003

10/519129

Rec'd PCT/PTO 22 DEC 2004

VERTRAG FÜR DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT  
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

REC'D 05 MAY 2004  
WIPO PCT

## INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

(Rationalisierter Bericht gemäß Beschuß des Präsidenten des EPA veröffentlicht im ABl 11/2001)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts  LEA36197-WO Lin	WEITERES VORGEHEN	siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)
Internationales Aktenzeichen  PCT/EP03/06611	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 24/06/2003	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 03/07/2002
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK  A61K31/53		
Anmelder  BAYER HEALTHCARE AG et al.		

1. Der internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.

2. Dieser **BERICHT** umfaßt insgesamt 2 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

Außerdem liegen dem Bericht **ANLAGEN** bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsvorschriften zum PCT)

Diese Anlagen umfassen insgesamt \_\_\_\_\_ Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben und die entsprechenden Seiten zu folgenden Punkten:

I  Grundlage des Berichts

II  Priorität

III  Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erforderliche Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

IV  Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung

V  Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erforderlichen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

VI  Bestimmte angeführte Unterlagen

VII  Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung

VIII  Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags  19/01/2004	Datum der Fertigstellung dieses Berichts  28/04/2004
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Bevollmächtigter Bediensteter  SEEGERT K  Tel. (+49-89) 2399 2828

**I. Grundlage des Berichts**

Grundlage dieses Berichtes sind die Anmeldungsunterlagen in der ursprünglich eingereichten Fassung.

**III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit**

Die Frage, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend und gewerblich anwendbar anzusehen ist, war nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung für die nicht recherchierten Ansprüche (Artikel 17(2)(a) oder (3) und Regel 66.1(e) PCT; siehe auch internationaler Recherchenbericht).

**V. Begründete Feststellung nach Regel 66.2(a)(ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit**

Soweit die internationale vorläufige Prüfung durchgeführt wurde (s. Punkt III oben), ist folgendes anzumerken:

In Anbetracht der im internationalen Recherchenbericht angeführten Unterlagen wird festgestellt, daß die Erfindung, wie sie in mindestens einigen von den Ansprüchen gekennzeichnet ist, die in Artikel 33(1) PCT aufgeführten Kriterien allem Anschein nach nicht erfüllt, d.h. nicht als neu und/oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend anzusehen ist (siehe internationaler Recherchenbericht, insbesondere die mit X und/oder Y angeführten Unterlagen und die entsprechenden Anspruchsnummern).

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/EP2003/006611



PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference LEA36197-WO	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP2003/006611	International filing date (day/month/year) 24 June 2003 (24.06.2003)	Priority date (day/month/year) 03 July 2002 (03.07.2002)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 31/53		
Applicant BAYER HEALTHCARE AG		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.

This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of \_\_\_\_\_ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I  Basis of the report
- II  Priority
- III  Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV  Lack of unity of invention
- V  Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI  Certain documents cited
- VII  Certain defects in the international application
- VIII  Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 19 January 2004 (19.01.2004)	Date of completion of this report 28 April 2004 (28.04.2004)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

**I. Basis of the report**

The basis of international preliminary examination report is the application as originally filed.

**III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability**

The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been the subject of the international preliminary examination in respect of the claims which have not been searched (Article 17(2)(a) or (3) and Rule 66.1(e) PCT; see also international search report).

**V. Reasoned statement under Article 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability**

To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out:

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims, which have been the subject of an international search report, does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references).